Über proteinogene Amine, die Synthese des [β-p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-4(5)-Imidazolyl-äthyl]-amins und anderer Phenylalkyl-Imidazolylalkyl-amine.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der Philosophischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

BIBLIOTHEEK RIJKS-UNIV. LEIDEN

Von

Hans Nast

aus **Pr.-Stargard.**

Tag der Promotion: 12. Oktober 1920

Gedruckt in der Buchdruckerei von Thomas & Hubert, Weida i. Thür.

Referenten:

Professor Dr. Beckmann

Professor Dr. Nernst

Meinen Eltern.

Inhaltsangabe.

Seite

A. Einleitung 7
I. Die proteinogenen Amine des tierischen Eiweißabbauprozesses 7
1. Auftreten im Fäulnisprozeß: Ptomaine 7
2. Auftreten im normalen Stoffwechsel (Aporrhegmen) in Körperzellen und Organflüssigkeiten 10
II. Proteinogene Amine als Träger der typischen Secalewirkung . 16
1. Die Entwicklung der Mutterkornforschung 17
2. Nachweis der proteinogenen Amine im Mutterkorn . . . 19
3. Die Secalepräparate, speziell das Tenosin 24
III. Synthesen des Histamins und Tyramins, sowie ihres Kondensationsproduktes, Synthesen in der Imidazolgruppe 25
B. Experimenteller Teil 34
I. Die Synthese des [p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-Imidazolyl-äthyl]-amins 34
II. Einwirkung des [Methyl-imidazolyl]-methylchlorids auf [p-Phenyl-äthyl]-amin 46
1. Monosubstitutionsprodukt 46
2. Disubstitutionsprodukt 50
III. Einwirkung des [Methyl-imidazolyl]-methylchlorids auf p-Phenylen-diamin 52
C. Zusammenfassung 55

A. Einleitung.

I. Die proteinogenen Amine des tierischen Eiweißabbauprozesses.

1. Auftreten im Fäulnisprozeß: Ptomaine.

Die Bildung toxikologisch äußerst wirksamer Substanzen bei der bakteriellen Spaltung des pflanzlichen und tierischen Eiweißes war seit langem bekannt. Jedoch ließ sich eine gegenauere Aufklärung der bei diesem Prozeß auftretenden Vorgänge und Endprodukte nur schwer herbeiführen, da es sich hierbei um die Untersuchung und Trennung außerordentlich komplizierter Gemische höchstmolekularer Verbindungen handelte. Wiederholt war man bei der Untersuchung von Leichenteilen auf die charakteristischen Reaktionen der Pflanzenalkaloide gestoßen, ohne daß nachgewiesenerweise eine Vergiftung mit diesen vorlag. Diese Endeckung führte zur Untersuchung nach basischen Zersetzungsprodukten in faulendem Fleisch. B. Jones und A. Dupré[1] isolierten aus Leichenteilen mit Äther ein alkaloidartiges Produkt, das sie animalisches Chinoidin nannten. In ähnlicher Weise hatten Zülzer und Sonnenschein[2] 1869 in Fleischaufgüssen nach 5—6 wöchentlicher Fäulnis eine atropinähnliche Substanz gefunden.

W. Schwanert[3] berichtete über ein, im faulenden Fleisch gefundenes Amin, wahrscheinlich Propylamin, während die erste genauere Angabe über ein tierisches Alkaloid erst 1882

---

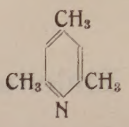
[1] B. Jones und A. Dupré, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 7, 1491 (1874) Journ. d. Chem. und Pharm. 1866, 348.

[2] Zülzer und Sonnenschein, zitiert nach L. Brieger, Die Ptomaine, I. S. 6.

[3] W. Schwanert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 7, 1332 (1874).

durch M. Nencki[1] gemacht wurde. Dieser isolierte aus faulendem Leim das

Collidin (Trimethylpyridin).



Die Untersuchungen des Fäulnisprozesses gewannen an Ausdehnung und Bedeutung durch die Arbeiten von Schwann, Schröder, v. Dusch und Pasteur, die auf dem Boden der vitalistischen Auffassung der Fäulnisvorgänge beharrten, während Liebig, Billroth und G. Hoppe-Seyler die gegenteilige Ansicht vertraten. Die Erkenntnis, daß es sich bei den im Fäulnisprozeß entstehenden Substanzen um eine ganz charakteristische Körperklasse handle, führte dann 1878 F. Selmi[2] zu der Einführung eines besonderen Namens für diese. Er bezeichnete sie als Kadaveralkaloide oder Ptomaine. Verstanden wurden unter diesem Namen alle im Fäulnisprozeß entstehenden Gifte.

Verbesserungen der Fällungs- und Trennungsmethoden besonders durch die Arbeiten von L. Brieger[3], sowie genauere Kenntnis der Konstitution der Eiweißkörper und Eiweißspaltprodukte aus anderen Abbauprozessen, wie sie durch die Arbeiten von Emil Fischer gewonnen worden war, führten zur Erweiterung und Ausgestaltung dieser wichtigen und interessanten Körperklasse. 1892 hatte E. Drechsel[4] das Auftreten basischer Zersetzungsprodukte bei der hydrolytischen Eiweißspaltung entdeckt. Daß es sich auch beim Fäulnisprozeß tatsächlich um basische Abbauprodukte der Eiweißkörper

---

[1] M. Nencki, Journ. f. prakt. Chem. **26**, 47 (1882), Mon. H. f. Chem. 10. 524 (1889).

[2] F. Selmi, Bologna 1878, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **6**, 142; **7**, 1672; **9**, 196.

[3] L. Brieger, Die Ptomaine, I—III, 1886, Verl. Aug. Hirschwald, Berlin.

[4] E. Drechsel, Ber. d. math.-phys. Kl. d. Kgl. sächs. Ges. d. Wiss. 1892, 116.

handelte, bewies A. Ellinger[1] durch die Umwandlung des als Eiweißspaltproduktes bekannten Ornithins zu Putrescin mit Hilfe von Fäulnisbakterien:

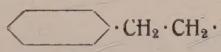
$$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH \rightarrow NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 + CO_2$$

sowie durch die Umwandlung des Lysins in Cadaverin:

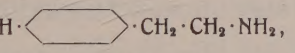
$$NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2CH \cdot (NH_2)COOH \rightarrow NH_2 \cdot (CH_2)_5 \cdot NH_2 + CO_2$$

ebenfalls durch Fäulnisprozeß, nachdem die Konstitution des Putrescins als Tetramethylendiamin und des Cadaverins als Pentamethylendiamin ebenfalls durch bakteriellen Abbau von L. Brieger[2], A. Ladenburg[3], E. Baumann und L. v. Udranzki[4] bewiesen war.

Die Durchführung des bakteriellen Abbaues des Ornithins und Lysins leitete die große Reihe der Arbeiten über den bakteriellen Abbau der Eiweißspaltprodukte, speziell der Aminosäuren, ein. Schon vorher hatten H. und E. Salkowski[5] bei der Fleischfäulnis die Aminovaleriansäure, $NH_2 \cdot (CH_2)_4 \cdot COOH$, gefunden, die sich mit der von S. Gabriel[6] synthetisch dargestellten als identisch erwies. G. Barger und G. S. Walpole[7] isolierten aus faulendem Pferdefleisch das Phenyl-Äthylamin



und das p-Oxyphenyl-äthyl-amin



dessen Auftreten bei der Pankreasverdauung R. L. Emerson[8] und Langstein[9] nachgewiesen hatten und das wahrscheinlich

---

[1] A. Ellinger: Ztschr. f. physiol. Chem. **29**, 334 (1900).

[2] L. Brieger, loc. cit.

[3] A. Ladenburg, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **16**, 360; **19**, 780 (1886).

[4] E. Baumann und v. Udranski, Ztschr. f. physiol. Chem. **13**, 562 (1889).

[5] H. und E. Salkowski, Ber. Dtsch. Chem. **16**, 1191 (1883).

[6] S. Gabriel, eben dort **24**, 1364 (1891); **23**, 1767 (1890).

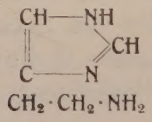
[7] G. Barger und G. S. Walpole, Journ. of Physiol. **38**, 343 (1909).

[8] R. L. Emerson, Beitr. z. Chem. **1**, 501 (1902).

[9] Langstein, Beitr. z. chem. Physiol. und Path. **1**, 229 (1902).

mit dem von L. Dokkum[1] aus faulendem Käse isolierten Tyrotoxin identisch war. Ebenso hatten F. Winterstein und A. Küng[2] das p-Oxyphenyl-äthylamin in Emmenthaler Käse gefunden, und D. Ackermann[3] hatte ganz allgemein dieses als Fäulnisprodukt des Caseins bezeichnet. Durch Einwirkung des Bakterium coli commune auf tyrosinhaltige Nährsalzlösungen gelang es T. Sasaki[4], das p-Oxyphenyl-äthylamin in fast 80% Ausbeute zu erhalten. Durch Vergleich dieser aus Fleisch und Casein gewonnenen Fäulnisprodukte mit einem aus Fäulnis von Tyrosin $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot (NH_2) \cdot COOH$ erhaltenen p-Oxyphenyl-äthylamin konnte die Identität beider Produkte festgestellt werden.

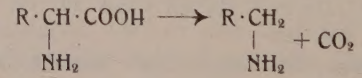
In faulendem Placentaextrakt fand O. Rosenheim[5] Isoamylamin und p-Hydroxy-phenyl-äthylamin, in gefaulten Sojabohnen (Glycine hyspida) wies K. Yoshi-mura[6] neben Putrescin und Cadaverin auch Trimethylamin und β-Imidazolyl-Äthylamin



nach.

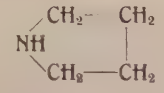
2. Auftreten im normalen Stoffwechsel (Aporrhegmen) in Körperzellen und Organflüssigkeiten.

Die zunächst nur beim Fäulnisprozeß beobachtete Abbaureaktion der Aminosäuren durch Bakterien, nämlich die Abspaltung von CO_2, wobei aus den Aminosäuren Amine gebildet werden:



[1] L. Dokkum, Nedr. Tijdschr. d. Pharm. **6**, 213 (1894).
[2] E. Winterstein und A. Küng, Ztschr. f. physiol. Chem. **59**, 138 (1909).
[3] D. Ackermann, Ztschr. f. physiol. Chem. **60**, 482 (1910).
[4] T. Sasaki, Biochem. Ztschr. **59**, 429 (1914).
[5] O. Rosenheim, Journ. Physiol. **38**, 337 (1909).
[6] K. Yoshimura, Biochem. Ztschr. **28**, 16 (1910).

wurde allmählich als ein Prozeß von weitergehender Bedeutung erkannt. D. Ackermann und Fr. Kutscher[1] wiesen nach, daß nicht alle chemischen Reaktionen, die für bakteriellen Abbau charakteristisch zu sein scheinen, als Fäulnis anzusprechen sind, sondern daß sie zu durchaus normalen biologischen Vorgängen gehören. Gestützt auf die Entdeckung des Putrescins (Tetramethylendiamin) in frischer Hefe durch M. Schenk[2] und des Cadaverins (Pentamethylendiamin) neben Putrescin in Secale cornutum durch A. Rieländer[3], sowie des Pyrrolidins



in Mohrrübenblättern durch A. Pictet und Court unterschieden sie von den als Fäulnisprodukte auftretenden Ptomainen die Aporrhegmen, unter welchen Bruchstücke der Aminosäuren des Eiweißes verstanden wurden, die allgemein auf physiologischem Wege entstünden. Für den Organismus der Warmblütler bilden diese Aporrhegmen wichtige Heizmaterialien, da sie sich infolge leichter Abbaufähigkeit gut weiter verarbeiten lassen.

War diese von Ackermann und Kutscher eingeführte Bezeichnung der auf physiologischem Wege aus den Aminosäuren entstehenden Spaltungsprodukte noch mehr allgemeiner Natur und ließ mehrfache Deutung der unter diese Klasse einzuordnenden chemischen Individuen zu, so schälten in schärferer Umgrenzung weitergehend Arbeiten von M. Guggenheim[4] aus der Reihe der Möglichkeiten eine nach ihrer chemischen Natur und Herkunft genauer bezeichnete Gruppe von Verbindungen heraus, die der proteinogenen Amine.

---

[1] D. Ackermann und Fr. Kutscher, Ztschr. physiol. Chem. **69**, 265 (1910).

[2] M. Schenk, Wochenschrift f. Brauerei, Jhrg. 1905 Nr. 16.

[3] A. Rieländer, Sitzber. d. Ges. z. Fördg. d. gesamt. Naturw. (Marburg 1908).

[4] M. Guggenheim, Therap. Mon. H. **27**, 508 (1913).

M. Guggenheim und W. Löffler[1] bezeichneten mit diesem Namen aliphatische, fettaromatische und heterocyklische Amine, die aus den, durch Spaltung der Proteine entstehenden Aminosäuren durch einfachen Austritt des zur Aminogruppe α-ständigen Carboxyls entstehen, wie:

Methylamin $CH_3 \cdot NH_2$ aus Glykokoll NH_2CH_2COOH

Äthylamin $CH_3 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ aus Alanin $CH_3 \cdot CH(NH_2) \cdot COOH$

Isoamylamin $(CH_3)_2CH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ aus Leucin $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$

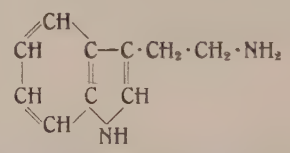
Tetramethylendiamin (Putrescin) $NH_2(CH_2)_4 \cdot NH_2$ aus Ornithin $NH_2(CH_2)_3 \cdot CH(NH_2)COOH$

Phenyl-Äthylamin $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ aus Phenyl-alanin $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH \cdot (NH_2)COOH$

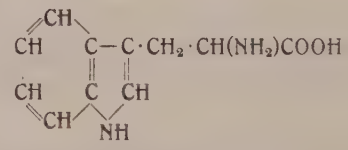
p-Oxyphenyl-Äthylamin $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ aus Tyrosin $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$

β-Imidazolyl-Äthylamin $C_3H_3N_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$ aus Histidin $C_3H_3N_2 \cdot CH_2 \cdot CH(NH_2)COOH$

Indol-Äthylamin



aus Trypthophan:



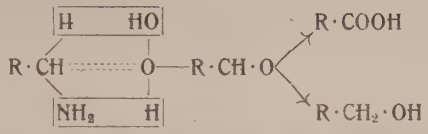
M. Guggenheim und W. Löffler[2] und nach ihnen I. Abelin[3] wiesen in überzeugender Weise auf den Wert dieser, durch einfache Reaktion der Kohlensäureabspaltung aus den Aminosäuren entstehenden proteinogenen Amine für den tierischen Organismus hin. Nach ihrer Ansicht haben diese Amine im

[1] M. Guggenheim und W. Löffler, Biochem. Ztschr. **72**, 303 (1916).
[2] M. Guggenheim und W. Löffler, Biochem. Ztschr. **72**, 303 (1916).
[3] I. Abelin, die Naturwissenschaften **5**, 186 (1917).

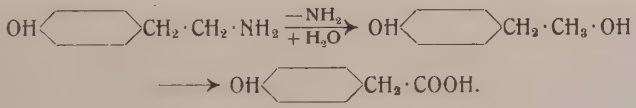
Stoffwechselprozeß die wichtige Rolle eines Stickstoffüberträgers für die Körperzellen zu übernehmen. Durch leichte Desamidierung und anschließende Oxydation werden sie zu Alkoholen und Fettsäuren abgebaut, und als solche entweder weiter verbrannt oder ausgeschieden. Der Reaktionsverlauf dieses Prozesses läßt sich etwa nach dem Schema darstellen:

$$R \cdot CH_2 \cdot NH_2 \longrightarrow R \cdot CH_2 \cdot OH \longrightarrow R \cdot CH \cdot O \longrightarrow R \cdot COOH$$

oder wie K. Suto[1] annimmt, der die Oxydation der Amine mittels H_2O_2 bei Gegenwart von Eisensalz untersuchte und nach ihrem Verhalten gegen dieses als „physiologisch wirksames" Agens[2] bezeichnete Oxydationsmittel auf ihr Verhalten im organischen Abbauprozeß schloß:



Der Beweis für die Richtigkeit der von diesen Forschern geäußerten Ansichten wurde auf experimentellem Wege erbracht durch das Studium des Verhaltens der proteinogenen Amine im tierischen Organismus. Schon früher hatten A. I. Ewins und P. P. Laidlow[3] das p-Oxyphenyl-äthylamin bei peroraler Verabreichung untersucht und im Harn zu 25% als p-Oxyphenylessigsäure wiedergefunden, in überlebenden Organen, vor allem in der Leber zu 80%. Die Umwandlung erfolgt unter Desamidierung und Oxydation wahrscheinlich über das Tyrosol (p-Oxyphenyl-äthylcarbinol)



Daß das Tyrosol tatsächlich durch bakterielle und fermentative Umsetzung aus dem p-Oxyphenyl-äthylamin entsteht,

[1] K. Suto, Biochem. Ztschr. **71**, 169 (1914).
[2] C. Neuberg, Beitr. z. Chem. Physiol. und Path. **2**, 243 (1903).
[3] A. I. Ewins und P. P. Laidlow, Journ. of Physiol. **41**, 78 (1911).

zeigten F. Ehrlich und P. Pistschimuka[1] durch Vergärung des Amins mit Hefe oder Schimmelpilzen, wobei dieser Körper entstand.

Guggenheim und Löffler[2] untersuchten den Reaktionsverlauf bei peroraler und intravenöser Verabreichung des p-Oxyphenyl-äthylamins, Phenyl-äthylamins, Isoamylamins, Indol-äthylamins, sowie deren Verhalten in den Durchströmungsflüssigkeiten überlebender Organe. Bei allen diesen Aminen zeigte sich, daß bei langsamer Zufuhr in kleinen Dosen vollständige Entgiftung durch den Organismus erfolgt, sodaß beträchtliche Mengen der Amine ohne Schaden vertragen werden können. Es gelang auch bei fast allen proteinogenen Aminen, außer beim β-Imidazolyl-äthylamin, im Harn, in der Durchströmungsflüssigkeit der Leber und anderer Organe intermediäre Abbauprodukte dieses Entgiftungsprozesses zu finden. Das Verhalten des β-Imidazolyl-äthylamins konnte nur soweit aufgeklärt werden, wie auch schon C. Oehme[3] bei der Untersuchung seiner Wirkungsweise festgestellt hatte, daß es ebenfalls bei genügend langsamer Verabreichung vollständig entgiftet und im Harn als unschädliches Imidazolderivat gefunden würde. Intermediäre Zwischenprodukte konnten in diesem Falle nicht erhalten werden.

Eine weitere Bestätigung für den Verlauf dieses Abbauprozesses der proteinogenen Amine im tierischen Organismus erbrachte die genaue Kenntnis der inneren Sekretion und die Entdeckung der proteinogenen Amine in Körperzellen und Organflüssigkeiten.

G. Barger und H. H. Dale[4], sowie E. Mellanby und F. W. Twort[5], hatten das β-Imidazolyl-äthylamin nach der Methode von Fr. Kutscher[6] als einen Bestandteil der Darm-

[1] F. Ehrlich und P. Pistschimuka, Ber. d. Dtsch. chem. Ges. **45**, 1006 (1912).
[2] M. Guggenheim und Löffler, Biochem. Ztschr. **72**, 325 (1916).
[3] C. Oehme, Archiv f. exp. Path. und Therap. **72**, 76, (1913).
[4] G. Barger und H. H. Dale, Journ. of Physiol. **41**, 499 (1911).
[5] E. Mellanby und F. W. Twort, Journ. of Physiol. **45**, 53 (1912).
[6] Fr. Kutscher, Zentr. Bl. f. Physiol. **24**, 163 (1910).

schleimhaut nachgewiesen. Die Untersuchungen D. Berthelots und G. Bertrands[1] über den Bacillus aminophilus intestinalis, der die Aminosäuren des Darminhaltes zu Aminen abzubauen vermag, ließen immerhin dieses Auftreten des β-Imidazolyl-äthylamins nur als eine Folgeerscheinung bakterieller Umsetzung möglich erscheinen. Auf die Ähnlichkeit der Wirkungsweise gewisser Organextrakte, besonders des Hypophysenextraktes, mit der einzelner proteinogener Amine, vornehmlich des β-Imidazolyl-äthylamins, wiesen die Untersuchungen von M. Guggenheim[2], H. H. Dale und P. P. Laidlow[3], P. Miculescu[4] und H. Führer[5] hin, wenn auch dieser letzte Forscher mit aller Entschiedenheit das Vorhandensein des β-Imidazolyl-äthylamins (Histamins) in der Hypophyse abstritt und dadurch in lebhaften Gegensatz zu M. Guggenheim[6] trat. Die Untersuchungen von Berthelot[7] über das Auftreten von Ptomainen in Kriegswunden, von E. Zunz[8] über die Gegenwart von Histamin in den Muskeln Gasbranderkrankter, sowie die von Dale und Laidlow[9] über die Shokwirkung des β-Imidazolyl-äthylamins zeigten die Bildung proteinogener Amine im Organismus bei pathologischen Veränderungen, wie sie durch die Studien über den anaphylaktischen Shok von M. Loewit[10], A. Biedl und R. Kraus[11], H. Aronson[12] bereits angedeutet und wahrscheinlich gemacht wurde.

---

[1] D. Berthelot und G. Bertrand, Compt. rend. de l'akad. des scienc. **154**, 1643 (1912); **156**, 1027 (1913).

[2] M. Guggenheim, Biochem. Ztschr. **65**, 189.

[3] H. H. Dale und P. P. Laidlow, Journ. of Physiol. **41**, 318; **43**, 182 (1911).

[4] P. Miculescu, Ztsch. f. experim. Path. und Therap. **15**, 1 (1914).

[5] H. Führer, Ztschr. f. d. gesamt. experim. Med. **1**, 317.

[6] H. Führer, Biochem. Ztschr. **76**, 233 (1916).

[7] D. Berthelot, Compt. rend. de l'akad. d. scien. **166**, 187 (1918); **168**, 251 (1919).

[8] E. Zunz, Compt. rend. soc. de biol. **82**, 1078 (1920).

[9] H. H. Dale und P. P. Laidlow, Journ. of Physiol. **52**, 355 (1919).

[10] M. Loewit, Biochem. Ztschr. **82**, 72 (1917); Arch. f. experim. Path. und Therap. **73**, 1 (1913).

[11] A. Biedl und R. Kraus, Ztschr. f. Immun. Forsch. und exp. Therap. I. **15**, 447 (1913).

[12] H. Aronson, Berl. klin. Woch. **49**, 14 (1912).

Der experimentelle Nachweis für die Annahme, daß auch im Normalorganismus sich proteinogene Amine finden, wurde in neuester Zeit von J. Abel und S. Kubota[1] geführt. Zunächst gelang es ihnen, das Histamin durch Aufspaltung reiner Eiweißkörper wie Albumin, Kasein und Edestin mit Salzsäure zu erhalten und damit zu beweisen, daß das Histamin als normales Produkt der hydrolytischen Eiweißspaltung auftritt. Ferner vermochten sie sowohl aus dem Hypophysenextrakt und den aus ihm dargestellten medizinischen Präparaten wie dem Hypophysin-Höchst, wie auch aus anderen Organflüssigkeiten und tierischen Geweben unabhängig von der Einwirkung durch Mikroorganismen das Histamin zu gewinnen. Daraus schlossen sie, daß das Histamin einen wichtigen Faktor des normalen Stoffwechselprozesses darstellt, der als Reizmittel für die Magen- und Darmmuskulatur während des Verdauungsvorganges, sowie für die tierischen Organe allgemein in der Zeit gesteigerter Tätigkeit eine bedeutsame Rolle spielt. Nach ihrer Meinung ist die anregende Wirkung gewisser Nahrungsmittel, so z. B. der Sojasauce, auf ihren Gehalt an Histamin oder auf dessen nachträgliche Bildung aus diesen Nahrungsstoffen im Organismus zurückzuführen. Das von andern Forschern beobachtete Auftreten des Histamins bei pathologischen Veränderungen des Organismus, besonders in verletzten Geweben, wurde von J. Abel und S. Kubota bestätigt.

II. Proteinogene Amine als Träger der typischen Secalewirkung.

Die Bedeutung der proteinogenen Amine und ihrer Wirkungsweise ist mit ihrem Auftreten als normale und anormale Produkte des tierischen Eiweißspaltungsprozesses durchaus nicht erschöpfend behandelt. Vielmehr gewinnt das Interesse an dieser Körperklasse, speziell an den beiden physiologisch wirksamsten, dem β-Imidazolyl-äthylamin (Histamin) und dem

[1] J. Abel und S. Kubota, Journ. of Pharm. and exp. Therap, **13**, 243 (1919).

p-Oxyphenyl-äthylamin (Tyramin) neue Nahrung, wenn man ihr Vorkommen als Produkte des pflanzlichen Eiweißabbaues in den Kreis seiner Betrachtungen zieht. Das Auftreten der proteinogenen Amine als Produkte der Autolysation von Pilzen war der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, so z. B. der von E. Winterstein[1], der im Steinpilz (Boletus edulis) und seinen Autolysationsprodukten Iso-amylamin, Putrescin, Phenyl-äthylamin und Tyramin neben andern Spaltprodukten, vornehmlich Aminosäuren, entdeckte. Das weitaus größte Interesse erregte die Entdeckung des Tyramins und Histamins im Secale cornutum.

1. Die Entwicklung der Mutterkornforschung.

Unter dem Mutterkorn, Secale cornutum, auch Claviceps purpurea[2] genannt, versteht man eine durch gewisse Spaltpilze in den Roggenähren, aber auch den Ähren vieler kultivierter und wild-wachsender Grasarten hervorgerufene Entartungserscheinung. Sie tritt unabhängig vom Klima überall dort in größerer Menge auf, wo nasser Boden, ständig feuchte Witterung oder Vernachlässigung der angebauten Getreidefrucht ihre Entwicklung begünstigen. Die toxische Wirkung des Secale cornutum ist seit dem Altertum bekannt. Auch wurde es schon frühzeitig als Arzneimittel zur Anwendung gebracht, so z. B. bei den Chinesen[3] als Mittel in der Geburtshilfe, fand aber auch bei einigen Schriftstellern des Altertums u. a. bei Hippokrates als solches Erwähnung.

Im Mittelalter schien die Kenntnis seiner heilsamen Wirkung verloren gegangen zu sein. Um so bekannter und gefürchteter war es als Erreger großer und verheerender Epidemien, deren Berichterstattung bis in das Jahr 590 n. Chr Geb.

---

[1] E. Winterstein und Jegorow, Landw. Vers. Stat. **79—80**, 535 (1913).

[2] Vergleiche Flückinger, Pharmakognosie des Pflanzenreiches, 3. Aufl., S. 291 (1891).

[3] St. Juhin, C. r. **28**, 165 (1849); Carbonneau le Pedriel: De l'ergot de from (1862).

zurück verfolgt werden kann. Die Chronisten des Mittelalters schilderten diese für lange Zeit in ihrem Ursprung unbekannte Krankheit als ein von Gott gesandtes heiliges Feuer[1], auch Antoniusfeuer, ignis sacer, pestis ignaria genannt. Die Verbreitung dieser verheerenden Krankheit war so allgemein, daß zu ihrer Bekämpfung ein Mönchsorden, der St. Antoniusorden[2], mit Klöstern und Hospitalen in den verschiedensten Gegenden Frankreichs, Deutschlands und der Schweiz gegründet wurde. Seine Geschichte, die zugleich die Geschichte der durch das Mutterkorn hervorgerufenen Epidemien ist, läßt sich bis in das Jahr 1089 zurück verfolgen.

Lange blieb der Ursprung der fürchterlichen Epidemien verborgen, erst spät erkannte man das Mutterkorn als den Urheber dieser im wahrsten Sinne des Wortes Volkskrankheit, deren Erscheinungen man als Ergotismus bezeichnet[3]. Größere Sorgfalt im Getreidebau und in der Verarbeitung von Brotfrucht zu Mehl machte der Verbreitung des Ergotismus gegen Ende des XVI. Jahrh. allmählich ein Ende. So häufig die Krankheit im Mittelalter aufgetreten war, so selten zeigte sie sich bisher in der Neuzeit. Dagegen bemächtigte sich die wissenschaftliche Forschung wiederum des gefährlichen Giftes und suchte seine Eigenschaften für die Heilkunde zu gewinnen.

Adam Lonicerus (Kräuterbuch 1582) erwähnte es als Mittel bei der Geburtshilfe. Ausführlich beschrieb es Thalius-Nordhausen als blutstillendes Medikament (Sylva Hercynia Frankofurti 1588). Caspar Bauhin (Pinax 1623) erwähnte es als Secale luxurians, Secalis mater, Clavus siliginis, während wiederum seine Anwendung in der Geburtshilfe am Ende des XVII. Jahrh. durch Camerarius (Thüringen) aus führlicher beschrieben wird (de ustilagine frumenti, des clavis secalinis 1709).

---

[1] Fuchs, Das heilige Feuer des Mittelalters in Heckers Ann. d. ges. Heilk. Berlin (1834) 1.

[2] Mabillon et Ruinart, Oeuvres posthumes III (Paris 1724) 196.

[3] Read, Traité du seigle ergoté, Strasbourg 1771; Sprengel: opuscula academ. 1814; Kobert: Hist. Stud. I. 1889.

2. Nachweis der proteinogenen Amine im Mutterkorn.

Die erste wissenschaftliche Untersuchung des Mutterkornes findet sich bei Vauquelin[1], der eine Analyse des Mutterkornes vornahm und dabei durch Digerieren mit Kalkmilch oder Lauge basische heringslake-ähnlich riechende Alkaloide erhielt. In rascher Folge mehrten sich später die Entdeckungen über die aktiven Prinzipien des Secale cornutum.

W. Wenzell[2] bestätigte die Beobachtungen Vauquelins und bezeichnete die gefundenen Alkaloide als Propylamin, Ergotin und Ecbolin. Ch. Tanret[3] erwähnte das Ergosterin und Ergotinin, R. Kobert[4] das Cornutin, die Ergotin- und Sphacelinsäure als die Träger der spezifischen Secalewirkung. G. Dragendorf[5], der sich besonders um die Erforschung der im Mutterkorn vorkommenden Fettsäuren bemühte, nannte das von ihm aufgefundene Pikrosklerotin als das wirksame Alkaloid, während in Gemeinschaft mit ihm N. Podwissotzky[6] die Sklerotiensäure entdeckte.

Die verwirrende Fülle neu entdeckter Alkaloide des Mutterkornes wurde durch die Untersuchungen von A. Langgard[7] bedeutend verringert, was zur Klärung der Mutterkornfrage wesentlich beitrug. Langgard wies nach, daß die Sklerotiensäure von Dragendorf und Podwissotzky nichts anderes als stark verunreinigte Ergotinsäure, das Ecbolin von Wenzell dem Kobertschen Cornutin identisch und Tanrets Ergotinin physiologisch unwirksam sei, also nicht als aktives Prinzip

---

[1] Vauquelin, Journ. de Pharm. III, **64** (1817).

[2] W. Wenzell, Jahresber. 1864, 14; 1867, 20; 1869, 27; 1872, 17.

[3] Ch. Tanret, Jahresber. 1875—1878; Journ. de Pharm. XIX. 225 (1881); Annal. de Chim. **17**, 443 (1880).

[4] R. Kobert, Jahresber. 1883, 1884; Arch. f. exp. Path. und Ther. XVIII, 377 (1884); Toxikologie, Stuttgart 1887, 141.

[5] G. Dragendorf, Jahresber. 1876, 57; 1877, 41; Arch. f. exp. Phath. und Ther. **6**, 163 (1876).

[6] N. Podwissotzky, Jahresber. 1876—1878; 1883, 48.

[7] A. Langgard, Therap. Mon. H. **87**, 442; Pharm. Ztg. **33**, 4 (1888).

in Frage käme. Arbeiten von N. Kruskal[1], A. Grünfeld[2], A. Voswinkel[3], C. C. Keller[4] suchten weitere Klarheit in die Forschung nach den wirksamen Mutterkornprinzipien zu bringen. Keller nahm eine umfassende Nachprüfung der Entdeckungen von Kobert, Dragendorf und Podwissotzy sowie Tanret vor und gewann dabei die Überzeugung, daß im Mutterkorn nur ein wirksames Alkaloid existiere, das Cornutin Koberts, mit dem alle andern genannten als identisch anzusehen wären. Ihm ist die erste vollständig durchgeführte Trennungs- und Isolierungsmethode der Mutterkornalkaloide zu verdanken.

Die Untersuchungen nach diesem spezifisch wirksamen Alkaloid führten C. Jabobj[5] zur Annahme des Chrysotoxins mit dem Sphacelotoxin als seiner Grundsubstanz, das nach seiner Ansicht den spezifisch wirksamen Bestandteil des Secaleextraktes darstellte. Durch Fällung des wässrigen Mutterkornextraktes mit Baryt gewann E. Vahlen[6] ein neues Alkaloid, das Clavin, etwa von der Formel $C_{11}H_{22}N_2O_4$ mit spezifischer Uteruswirkung. Die weitere Untersuchung des neuen Körpers[7] ergab, daß es sich um eine salzartige Verbindung des Leucins mit einer Base $C_5H_{11}O_2N$ handelte, von der Vahlen es durch fraktionierte Kristallisation ihrer Kupferverbindung trennte.

Von außerordentlich kritischer Bedeutung waren die Untersuchungen von F. Kraft[8] über das Mutterkorn. Nach der von

---

[1] N. Kruskal, Arbeiten aus dem pharm. Institut d. Univers. Dorpat **9**, 170 (1892).

[2] A. Grünfeld, ebendort **8**, 108 (1892); Kobert: ebendort **11**, **12**, 295 (1895).

[3] A. Voswinkel, Pharm. Zentr. Halle **32**, 531 (1891).

[4] C. C. Keller, Schweiz. Woch. Pharm. **32**, 121 (1894); Pharm. Ztg. **41**, 143 (1896)

[5] C. Jacobj, Pharm. Zentr. Halle **38**, 58 (1897); Arch. exp. Path. und Ther. **39**, 85 (1897).

[6] E. Vahlen, Arch. f. exp. Path. und Therap. **55**, 131 (1906), D.R.P. 175590.

[7] E. Vahlen, ebendort **60**, 42 (1909).

[8] F. Kraft, Arch. d. Pharm. **244**, 336 (1906).

Keller angegebenen Schüttelmethode mit Äther zerlegte er die extrahierbaren Substanzen des Mutterkornextraktes in zwei Fraktionen, von denen die eine physiologisch unwirksame von ihm der Secalonsäure und ihren Derivaten zugesprochen wurde, während die wirksame Fraktion aus dem Ergotinin und dem Hydroergotinin bestünde. Beide Alkaloide zeigten starke physiologische Wirksamkeit und nahe Verwandtschaft zueinander. Gleichzeitig wurde die Identität des Kellerschen Cornutins und des von Jacobj angegebenen Secalintoxins mit Ergotinin festgestellt.

Die zahlreichen sich in einzelnen Punkten erheblich widersprechenden Ergebnisse aller dieser Arbeiten, deren Mannigfaltigkeit auf die Verschiedenheit der untersuchten Drogen und Extrakte des Secale und der angewandten Trennungsmethoden zurückzuführen waren, wurden grundlegend revidiert durch die Untersuchungen von C. Barger und H. H. Dale[1]. Sie knüpften hauptsächlich an die Arbeiten von Ch. Tanret[2] über das Ergotinin und von Kraft[3] über die Beziehungen von Ergotinin und Hydroergotinin zueinander an. Zunächst erbrachten sie den Nachweis, daß die pharmakologische Wirkung beider Substanzen auf der Verunreinigung mit einer alkaloidartigen Base, dem Ergotoxin beruhte und daß dieses als Hydrat des Ergotinins von der Zusammensetzung $C_{35}H_{41}O_6N_5$ die spezifische Mutterkornwirkung auslöse. Die weitere Untersuchung des Secaleauszugs ergab, daß neben dem Ergotoxin, dessen Identität mit dem Kraftschen Hydroergotinin festgestellt werden konnte[4], noch das p-Oxyphenyläthylamin als Träger der blutdrucksteigernden Wirkung des Secaleauszuges in Betracht käme. Auf seine Anwesenheit

---

[1] G. Barger und H. H. Dale, Biochem. Journ. **2**, 240 (1907).

[2] Charles Tanret, Cfr. Anm. 3, S. 19, dies. Arbeit; Journ. pharm. Chem. **24**, 397 (1907).

[3] F. Kraft, loc. citat. Anm. 8, S. 20 dies. Arbeit.

[4] G. Barger und F. H. Carr, Journ. of chem. Soc. **91**, 337 (1907); News **94**, 89 (1907).

[5] G. Barger, Arch. pharm. **245**, 235 (1907).

konnte aus der Art der physiologischen Wirkung[1] geschlossen werden, und tatsächlich gelang G. Barger[2] die Isolierung des vermuteten p-Oxyphenyl-äthylamins aus dem wässrigen Mutterkornextrakt, sowie seine Identifizierung durch Vergleich mit einem aus p-Oxyphenyl-acetonitril[3] durch Reduktion synthetisch hergestellten.

Ergotoxin und p-Oxyphenyl-äthylamin vermochten jedoch nicht die ganze Mutterkornwirkung zu erklären, wie sie besonders von E. Kehrer[4] am überlebenden Uterus festgestellt worden war.

Es war das Verdienst von H. H. Dale und P. P. Laidlow[5], auf die Ähnlichkeit der physiologischen Wirkung eines Teiles des Secaleextraktes mit der des von A. Windaus und W Vogt[6] synthetisch dargestellten β-Imidazolyl-aethylamins hinzuweisen. Die Arbeiten von Fr. Kutscher[7], der eine besonders erfolgreiche Fällungsmethode der Mutterkornalkaloide mit Silbernitrat und Bariumhydroxyd einführte, in Verbindung mit D. Ackermann[8] und R. Engeland[9] förderten neben einer mit dem von A. Kossel dargestellten Guanido-butylamin identisch erscheinenden Base im Secale cornutum eine zweite Base mit einem Imidazolkern zutage. Indessen wurde durch Kutscher die Identität dieser Imidazolbase mit β-Imidazolyl-äthylamin durchaus in Frage gestellt.

Dagegen gelang es G. Barger und H. H. Dale[10], aus Ergotinum dialysatum nach der von Kutscher angegebenen Fällungs-

---

[1] H. H. Dale, Biochem. Journ. **2**, 286 (1906); Barger: Journ. pharm. **38**, 343 (1909).

[2] G. Barger, Journ. of Chem. Soc. **95**, 1123 (1909).

[3] R. Pschorr, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **33**, 171 (1900).

[4] E. Kehrer, Arch. exp. Path. und Therap. **58**, 366 (1908).

[5] H. H. Dale und P. P. Laidlow, Journ. of Physiol. **41**, 318; **43**, 182 (1910) cfr. Dale, Biochem. Journ. 2, 286 (1906).

[6] A. Windaus und W. Vogt, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **40**, 3691 (1907).

[7] Fr. Kutscher, Zentr. Bl. f. Physiol. **24**, 163 (1910).

[8] D. Ackermann und Fr. Kutscher, Ztschr. f. Biol. **54**, 387 (1910).

[9] R. Engeland und Fr. Kutscher, Zentr. Bl. f. Physiol. **24**, 479 (1910).

[10] G. Barger und H. H. Dale, Journ. of Chem. Soc. **97**, 2592 (1911).

methode das β-Imidazolyl-aethylamin zu isolieren und in der Form seines pikrinsauren Salzes zu identifizieren. Der Vergleich der physiologischen Wirkungsweise des aus Secaleextrakt gewonnenen β-Imidazolyl-äthylamins mit der des synthetisch hergestellten einerseits und der von Kutscher, D. Ackermann und R. Engeland als wirksam angenommenen Basen andererseits ergab völlige Übereinstimmung[1].

Es zeigte sich hier die immerhin bemerkenswerte Tatsache, daß die relativ einfach aufgebauten Amine, das p-Oxyphenyl-äthylamin (Tyramin) und das β-Imidazolyl-äthylamin (Histamin) an Qualität und Intensität der physiologischen und pharmakologischen Wirkung den komplizierteren Alkaloiden des Mutterkornes, aber auch andern ausgesprochenen Alkaloiden keineswegs nachstünden, sie sogar bisweilen überträfen. Eingehende Untersuchungen über die physiologische Wirkungsweise von Tyramin und Histamin und ihr Vergleich mit der anderer Gifte durch A. Bickel und M. Pawlow[2], C. Oehme[3], W. Einis[4], A. Froehlich und E. P. Pick[5], Leo Adler[6], G. Quagliariello[7], sodann die Arbeiten von Barger und Dale[8] über Struktur und sympathomimetische Wirkung der Amine, ferner die Studien über die Beziehungen der Wirkung des Histamins zum anaphylaktischen Shok[9] ließen die starke Wirksamkeit der beiden proteinogenen Amine deutlich hervortreten.

---

[1] Barger und Dale, Zentr. Bl. f. Physiol. **24**, 885 (1910); Dale und Laidlow, Journ. of Physiol. **41**, 318 (1911).

[2] A. Bickel und M. Pawlow, Biochem. Ztschr. **47**, 345 (1913).

[3] C. Oehme, Arch. f. exp. Path. und Therap. **72**, 76 (1913).

[4] W. Einis, Biochem. Ztschr. **52**, 96 (1913).

[5] A. Froehlich und E. Pick, Arch. f. exp. Path. u. Therap. **71**, 62 (1913).

[6] Leo Adler, ebendort **83**, 248 (1918).

[7] G. Quagliariello, Ztschr. f. Biol. **64**, 263 (1914).

[8] Barger und Dale, Journ. of Physiol. **41**, 19 (1911).

[9] Dale und Laidlow, Journ. of Physiol. **52**, 355 (1919); F. Friedberger, Ztschr. f. Immun. Forschg. und exp. Therapie I. Tl. **14**, 371 (1912), I **22**, 301 (1915); Biedl und Kraus, ebend. I **15**, 447 (1913); Massini, ebend. I **25**, 178 (1916); M. Loewit, Biochem. Ztschr. **82**, 72 (1917).

3. Die Secalepräparate, speziell das Tenosin.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse auf dem Gebiete der Secaleforschung und der aktiven Prinzipien der typischen Mutterkornwirkung wurden alsbald, wie sich denken läßt, für die pharmazeutische Praxis und Industrie ausgenutzt, denn Hand in Hand mit wissenschaftlicher Forschung nach den aktiven Prinzipien des Mutterkorns ging die Suche nach vollwertigen, haltbaren, von nutzlosem oder gar schädlichem Ballast befreiten Secalepräparaten. Zunächst blieb man auf die natürlichen Vorkommnisse des Mutterkornes angewiesen und suchte nach den verschiedensten Methoden, durch Extraktion oder Ausfällung feste bezw. flüssige Präparate zu erhalten, die volle Secalewirkung neben genügender Haltbarkeit garantierten.

Als erstes Secalepäparat dürfte ein vom Apotheker Boujeau[1] eingeführter, als Ergotin bezeichneter Weingeistextrakt zu nennen sein. Ihm wie auch vielen anderen auf verschiedenem Wege aus Mutterkorn gewonnenen Extrakten mangelte die Fähigkeit der Haltbarkeit. Noch A. Langgard[2] und A. Grünfeld[3] vertraten die Ansicht, daß nur die aus frischem Mutterkorn hergestellten Präparate genügende Wirksamkeit und dauernde Haltbarkeit gewährleisteten. Aber schon C. C. Keller[4] sprach von anhaltender Wirkung seines durch Ausschütteln mit Äther erhaltenen Alkaloides, das er Cornutin oder Secacornin benannte.

Als offizinelles Mutterkornpräparat wurde seit 1894 das Ergotinum gallicum, ein Gemenge von Extraktum secalis mit Gallussäure erwähnt. Jedoch waren schon damals und auch fernerhin bedeutend mehr Secalepräparate in den Handel gebracht worden, da ja jede neue Untersuchung des Mutterkornes und Entdeckung eines neuen wirksamen Alkaloides in ihm die Einführung eines neuen Secalepräparates zeitigte.

---

[1] Boujeau, Traité de l'ergot du seigle, Chambéry 1842 (Jahr. Ber. 1843, 153).

[2] A. Langgard, Ther. Mo. H. **87**, 442 (1888).

[3] A. Grünfeld, Arb. aus d. Pharm. Inst. Dorpat **8**, 108 (1892).

[4] C. C. Keller, Schweiz. Woch. f. Pharm. **32**, 121 (1894).

Zu erwähnen sind hauptsächlich die Präparate von A. Voswinkel[1], der das Ammoniumsalz eines aus wässrigem Secaleauszug durch Einwirkung wasserentziehender Mittel gewonnenen Präparates als Liquor ammonii ergotinici empfahl, ferner von C. F. Boehringer[2] C. C. Keller[3], E. Vahlen[4], dann die von I. R. Rippetoe[5] und H. C. Wood[6] untersuchten Fluidglycerate, sowie die nach dem Verfahren von Knoll & Co.[7] dargestellten gut dosierbaren Drogen, endlich noch Ergotin-Merck, Ergotin-Loster[8], Ergocornal, Secalysatum (Oxymethylhydrastinin) und andere. Alle diese erwähnten Präparate hatten als gemeinsame Ausgangssubstanz das natürlich vorkommende Mutterkorn selbst, aus dem sie nach verschiedensten Methoden extrahiert wurden; jedoch selbst gereinigt und haltbar gemacht[9] besaßen sie nicht immer die gewünschte Zuverlässigkeit und Stärke[10]. Bedeutungsvoller als diese Extrakte wurde für die pharmazeutische Verwendung ein Präparat, das, unter Verzicht auf die im natürlich vorkommenden Secale enthaltenen unwirksamen Bestandteile, nur die spezifischen Activa enthielt. Es ist dies das Tenosin, von dem im Folgenden ausführlicher die Rede sein wird.

III. Synthesen des Histamins und Tyramins, sowie ihres Kondensationsproduktes, Synthesen in der Imidazolgruppe.

Nach der Entdeckung des p-Oxyphenyl-äthylamins (Tyramins) und des β-Imidazolyl-äthylamins (Histamins) als

---

[1] A. Voswinkel, Pharm. Ztg. **39**, 100 (1894).

[2] C. F. Boehringer und Söhne, D. R. P. 87089. Pat. Bl. **17**, 441 (1896).

[3] C. C. Keller, Schweiz. Wo. Pharm. **8**, Pharm. Ztg. **41**, 143 (1896); cfr. Thoms, Ber. pharm. Ges. **7**, 112 (1897).

[4] E. Vahlen, D. R. P. 175590 (1906).

[5] I. R. Rippetoe. Amer. Journ. Pharm. **81**, 84 (1909), **82**, 119 (1910).

[6] H. C. Wood, ebendort **81**, 225 (1909).

[7] Knoll & Co, D. R. P. 226468/69 (1910).

[8] H. Oppenheim, Dtsch. med. Wo. **42**, 1295 (1916).

[9] I. S. Meulenhoff, Pharm. Weekblad **46**, 76 (1909); Wood, Amer. Journ. Pharm. **83**, 172 (1911).

[10] F. H. Carr und H. H. Dale, Pharm. Journ. **37**, 130 (1913).

der Träger der physiologischen Mutterkornwirkung war es das Gegebene, diese beiden proteinogenen Amine, die nach verschiedenen biologischen und chemischen Methoden bequem zugänglich geworden waren, zu einem Secaleersatz zu vereinigen.

Das p-Oxyphenyl-äthylamin kann synthetisch gewonnen werden, entweder nach G. Barger[1] durch Reduktion des p-Oxyphenyl-acetonitrils[2]

mit Natrium und Alkohol, ferner nach zwei von G. Barger und G. S. Walpole[3] angegebenen Methoden:

1. durch Ausgehen vom Phenyl-äthylamin

$$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2 ;$$

dieses wird nach Schotten-Baumann benzoyliert, die Benzolverbindung durch Eintragen in kalte rauchende Salpetersäure nitriert zu Benzoyl-p-nitrophenyl-äthylamin

$$NO_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \; NH \cdot CO \cdot C_6H_5 .$$

Durch Reduktion der Nitroverbindung mit Zinn und Salzsäure zu Benzoyl-p-aminophenyl-äthylamin

$$NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$$

und vorsichtiges Diazotieren in verdünnter schwefelsaurer Lösung wird die Benzolverbindung des p-Oxyphenyl-äthylamins $OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CO \cdot C_6H_5$ erhalten.

2. durch Kondensation von Anisaldehyd

$$CH_3O - C_6H_4 — CHO$$

mit Essigester und Natrium[4]. Die nach der Behandlung des Kondensationsproduktes mit $2^1/_2\,\%$ Natrium-Amalgam entstehende p-Methoxyphenyl-propionsäure:

$$CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$$

---

[1] G. Barger, Journ. Chem. Soc. **95**, 1123 (1919).
[2] R. Pschorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **33**, 171 (1910).
[3] G. Barger und G. S. Walpole, Journ. Chem. Soc. **95**, 1720 (1910).
[4] W. H. Perkins jr. und R. Robinson, ebendort **91**, 1073 (1907).

liefert mit Phosphorpentachlorid das entsprechende Säurechlorid, dieses wird mit Ammoniak in ätherischer Lösung zu p-Methoxy-phenyl-propionsäureamid

$$CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH_2$$

umgesetzt, das bei Behandlung mit alkalischer Bromlösung das p-Methoxy-phenyl-äthylamin liefert. Aus diesem wird durch Bromwasserstoff das p-Oxyphenyl-äthyl-amin gewonnen,

oder auf ganz ähnliche Weise, wie durch K. W. Rosenmund[1] angegeben wurde,

durch Kondensation von Anisaldehyd mit Nitromethan zu Methoxy-nitrostyrol

$$CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH : CH \cdot NO_2$$

durch Reduktion dieses zu dem Oxim des p-Methoxy-phenyl-acetaldehydes

$$CH_3O \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH : NOH$$

mit Aluminium-Amalgam und weitere Reduktion dieses Oxims mit Natriumamalgam zu p-Methoxyphenyl-äthyl-amin

$$CH_3 \cdot O \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$$

aus dem mit starker Halogenwasserstoffsäure die Halogenverbindungen des p-Oxyphenyl-äthylamins gewonnen werden;

außerdem sind für die synthetische Gewinnung des p-Oxyphenyl-äthylamins noch Methoden von den Fabriken Hoffmann-La Roche[2] und Fr. Bayer & Co.[3] ausgearbeitet worden.

Neben der Darstellung auf synthetischem Wege gewinnt man das p-Oxyphenyl-äthylamin durch Züchtung von Bakterienkulturen, hauptsächlich der des Bakterium coli commune auf Tyrosinlösungen[4].

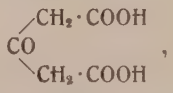
Auch das β-Imidazolyl-äthylamin (Histamin) kann auf synthetischem und biologischem Wege gewonnen werden.

---

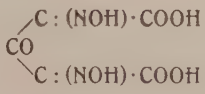
[1] K. W. Rosenmund, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 4778 (1910).
[2] Hoffman-La Roche, D. R. P. 259193, 259874 (1913).
[3] Bayer & Co, D. R. P. 230043, 233551 (1911).
[4] T. Sasaki, Biochem. Ztsch, **59**, 429 (1914).

Für die Synthese steht zunächst die erste Darstellung des Histamins von A. Windaus und W. Vogt[1] zur Verfügung, die jedoch kompliziert ist und nur schlechte Ausbeuten liefert; sie führt über die β-Imidazolyl-propionsäure nach der Vorschrift von Curtius über Hydrazid, Azid und Urethan zu dem Amin.

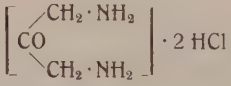
Ein zweites neues Verfahren ist das von K. K. Koessler und M. Hanke[2], die ausgehend von der Zitronensäure des Handels durch Behandlungen mit rauchender Schwefelsäure zunächst die Acetondicarbonsäure



mit Natriumnitrat nach Pechmann (Ber. 19, 2465) aus dieser das Di-iso-nitroso-aceton

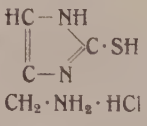


und durch Reduktion dieser Verbindung mit Zinnchlorür und Zerlegung des entstehenden Zinnsalzes mit Schwefelwasserstoff das Diamino-aceton-hydrochlorid



erhalten.

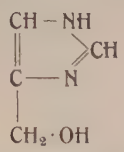
Durch Kondensation dieser Verbindung mit Natriumthiocyanat gelangen sie zu dem Thio-4(5)-amino-methyl-imidazolchlorhydrat:



[1] A. Windaus und W. Vogt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **40**, 3691 (1907).

[2] K. K. Koessler und M. Th. Hanke, Journ. amer. Chem. Soc. **40**, 1716 (1918).

aus dem mit kochender Salpetersäure und Pikrinsäure das Pikrat des Oxymethyl-imidazols erhalten wird:



Mit Hülfe des aus diesem dargestellten Cyanmethyl-imidazols[1] wird durch Reduktion mit Natrium und Alkohol das Histamin leicht gewonnen.

Viel bequemer und ergiebiger ist die Darstellung des Histamins auf bakteriellem Wege durch Faulenlassen von Histidin oder histidinhaltigen Eiweißhydrolysaten nach dem Verfahren von D. Ackermann[2], Hoffmann-La Roche[3], Bayer & Co.[4] und O. Gerngroß[5].

Durch Kombination der beiden auf diesen Wegen völlig rein erhaltenen Komponenten stellen die Elberfelder Farbwerke einen Secaleersatz dar, das Tenosin, das nur die Salze des Histamins und Tyramins enthält. Die Werturteile über dieses Präparat waren anfänglich geteilt. Neben sehr günstigen Beschreibungen[6], finden sich auch Mitteilungen über gefährliche Wirkungen des Tenosins[7]. Die Ursache dafür dürfte in der außerordentlichen stark blutdrucksenkenden Wirkung der β-Imidazolyl-äthyl-aminkomponente liegen. Neuerdings wurde daher das Verhältnis zwischen den Chlorhydraten des Histamins und Tyramins, das ursprünglich 1:4 war[8], sehr beträchtlich

---

[1] F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **99**, 668 (1911).

[2] D. Ackermann, Ztschr. f. physiol. Chem. **65**, 504 (1910).

[3] Hoffmann-La Roche, D. R. P. 252872, 873, 874 (1912); 256116 (1913).

[4] Bayer & Co, D. R. P. 250110 (1912).

[5] P. Gerngroß, Ztschr. f. physiol. Chem. **108**, 61 (1919).

[6] R. Zimmermann, Münch. Med. Wo. **60**, 48 (1914); Krocs, Zentr. Bl. f. Gynäk. (1913) Nr. 43.

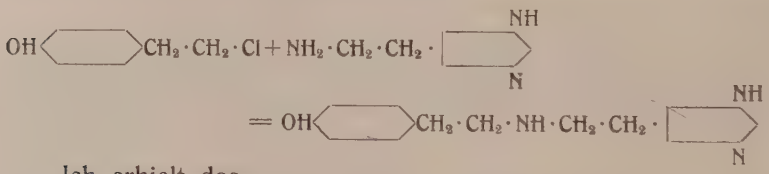
[7] Ph. Kreiß, Therap. Mo. H. **28**, 442 (1914).

[8] Fr. Jäger, Münch. Med. Wo. **60**, 31 (1914).

zugunsten der blutdruckerhöhenden p-Oxyphenyl-äthylaminkomponente verschoben, indem man nunmehr auf 50 Teile dieses Phenolderivates nur 1 Teil β-Imidazolyl-äthylamin dosiert[1]. Nach neuesten Berichten wird das so zusammengesetzte Tenosin als ein bequem dosierbarer vorzüglicher Secaleersatz geschildert[2].

Von eben so großem theoretischem wie praktischem Interesse mußte jedoch nach dem bisher Gesagten eine Substanz sein, welche die beiden Träger der pharmakologisch wertvollen Wirkung des Secale cornutum in einem einheitlichen chemischen Individium vereinigte.

Auf Veranlassung von Herrn Dr. O. Gerngroß habe ich die Versuche zu dieser Synthese ausgeführt. Nach vielen vergeblichen Bemühungen, eine Verschmelzung des p-Oxyphenyl-äthylamins mit dem β-Imidazolyl-äthylamin zu erreichen, erwies sich die Kuppelung des p-Oxyphenyl-äthylchlorids mit freier β-Imidazolyl-äthylaminbase als ein gangbarer Weg zu dem erstrebten Ziele.



Ich erhielt das

[β-p-Oxyphenyl-äthyl] — [β-5(4)Imidazolyl-äthyl]-amin

durch zehnstündiges Erhitzen von p-Oxyphenyl-äthylchlorid mit einem 2 Mol übersteigenden Überschuß von freier Histaminbase in methylalkoholischer Lösung auf 100°. Das Kondensationsprodukt wurde zur Entfernung des unveränderten Histamins mit gasförmiger Salzsäure behandelt, nach dem Abfiltrieren des Histamindichlorhydrates und Eindampfen im Vakuum mit Pikrinsäure in wässeriger Lösung gefällt und aus dem durch

[1] Fr. Jäger, Zentr. Be. f. Gynäk. (1919) Nr. 29.

[2] H. Hohenbichler, Wien. kl. Wo. **32**, 13 (1919); E. Kosminski, Dtsch. med. Wo. **45**, 825 (1919).

Umkristallisieren gereinigten Pikrat als Dichlorhydrat abgeschieden. Die aus dem Dichlorhydrat durch Silbernitrat und Bariumhydroxyd rein erhaltene freie Base erwies sich als eine schön kristallisierende, in Wasser schwer lösliche, gut charakterisierte Substanz.

Für die Darstellung des [p-Oxyphenyl-äthyl]-chlorids benutzte ich die von F. Ehrlich[1] angegebene Vorschrift, nach der man, vom Tyrosin ausgehend, dieses zunächst mit Hefe zu Tyrosol vergärt und aus dem gereinigten Tyrosol durch Behandlung mit starker Salzsäure das [p-Oxyphenyl-äthyl]-chlorid gewinnt. Während sowohl F. Ehrlich, wie auch I. v. Braun[2], der das p-Oxyphenyl-äthylchlorid auf anderem Wege darstellte, diese Substanz als ein schwach gelblich gefärbtes, nicht fest werdendes Öl beschreiben, erhielt ich auch bei mehrfacher Wiederholung des Versuches das Chlorid als ein farbloses Öl, das in der leicht gekühlten Vorlage zu einer festen strahligen Kristallmasse vom Smp. 8—9° erstarrte.

Größere Schwierigkeiten bot die Darstellung der erforderlichen Menge freier Histaminbase. Sie wurde aus der wässrigen Lösung ihres Dichlorhydrates durch Zerlegung mit Soda und Extraktion mit absolutem Alkohol erhalten, da die von F. L. Pyman[3] angegebene Methode mit Chloroform bei der Schwerlöslichkeit der freien Base auch in heißem Chloroform sehr erhebliche Mengen des in heutiger Zeit schwer zu beschaffenden Lösungsmittels erfordert hätte. Um zu dem Histaminchlorhydrat selbst zu gelangen, wurde der eine größere Ausbeute gewährleistende bakterielle Abbau des Histidins nach der von D. Ackermann[4] angegebenen und von O. Gerngroß[5] vorteilhaft modifizierten Methode benutzt. Das Histidin mußte durch hydrolytische Spaltung von Hämoglobin nach der von

---

[1] F. Ehrlich und P. Pistschimuka, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **45**, 2436 (1912).

[2] I. v. Braun, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **45**, 1274 (1912).

[3] F. L. Pymann, Journ. Chem. Soc. **101**, 543 (1912).

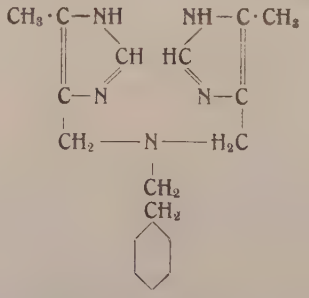
[4] D. Ackermann, Ztschr. f. physiol. Chem. **65**, 504 (1910).

[5] O. Gerngroß, dies. Ztschr. **108**, 61 (1919).

A. Kossel[1] und später S. Fränkel[2] und H. Pauly[3] angegebenen Vorschrift dargestellt werden.

Im Zusammenhang mit dieser interessanten Synthese habe ich auf Veranlassung von Herrn Dr. Gerngroß ferner Versuche mit dem leicht zugänglichen [4(5)-Methyl-5(4)-imidazolyl]-methylchlorid[4] unternommen. Zunächst war die Reaktionsfähigkeit der Aminogruppe der Seitenkette von Benzolderivaten gegen das Halogen der Seitenkette von Imidazolylverbindungen eingehender zu studieren, da deren Kenntnis für Synthesen in der Imidazolreihe von größter Bedeutung ist. Ferner galt es weitere Kondensationsprodukte des Methyl-imidazolyl-methylchlorides auf ihre Eigenschaften hin zu untersuchen, weil das von O. Gerngroß[5] schon früher dargestellte Anilinkondensationsprodukt des Methyl-imidazolyl-methyl-alkohols zwar keine wesentlich sympathomimetischen, aber stark desinfizierenden Eigenschaften aufwies.

Bei der Einwirkung des β-Phenyläthyl-amins auf das [4(5)-Methyl-5(4)-chlormethyl]-imidazol zeigte sich eine bemerkenswerte Neigung zur Bildung des Disubstitutionsproduktes

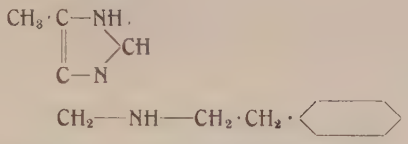


das selbst bei Anwendung eines großen Überschusses von Amin beim Arbeiten in rein alkoholischer Lösung entsteht. Jedoch

---

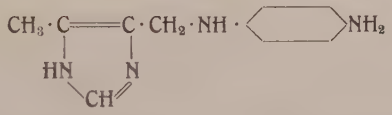
[1] A. Kossel: dies. Ztschr. **22**, 183 (1896).
[2] S. Fränkel, Mon. H. f. Chem. **24**, 229 (1903).
[3] H. Pauly, Ztschr. f. physiol. Chem. **42**, 508 (1904).
[4] I. A. Ewins, Journ. Chem. Soc. **99**, 2052 (1911).
[5] O. Gerngroß, D. R. P. 276541; 278884 (1913).

gelang es mir, auch die Bildung des Monosubstitutionsproduktes zu erzwingen



dadurch, daß ich in methylalkoholischer Lösung arbeitend einen großen Überschuß des Amins durch langsames Zutropfenlassen des Chlorides zu einer das Amin im Überschuß enthaltenden Lösung herbeiführte, in ähnlicher Weise wie F. L. Pyman[1] bei der Darstellung des Cyano-Kondensationsproduktes verfuhr. Dagegen konnte bei der Einwirkung des p-Phenylendiamins auf das Methyl-imidazolyl-methylchlorid stets nur die Bildung des Monosubstitutionsproduktes beobachtet werden. Auch hier wurde unter wechselnden Versuchsbedingungen gearbeitet, jedoch trotz Anwendung großen Überschusses an Amin stets das

N-{mono-[4(5)methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]}-p-phenylendiamin



erhalten, sei es, daß es bei diesem Kondensationsversuch an der Neigung zur Bildung eines Disubstitutionsproduktes überhaupt mangelt, sei es, daß das intermediär entstehende Disubstitut sofort wieder zerlegt wird.

[1] F. L. Pyman, Journ. Chem. Soc. **99**, 668 (1911).

Experimenteller Teil.

I. Die Synthese des [β-p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-Imidazolyl-äthyl]-amins.

1. Darstellung des p-Oxyphenyl-äthylchlorids: $OH \cdot C_6H_4CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl$.

Für die Darstellung dieser Verbindung standen mir zwei Wege zu Gebote, einmal die von I. v. Braun[1] vorgeschlagene Synthese, die ausgehend vom Phenyläthylalkohol $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot OH$ über das Phenyläthylchlorid $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl$ und Amino-phenyl-äthylchlorid $NH_2 \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot Cl$ direkt das p-Oxyphenyl-äthylchlorid gewinnt, sodann mehrere von F. Ehrlich[2] angegebene synthetische Methoden, bei denen man vom Oxyphenyl-äthylamin oder p-Amino-phenyl-äthylalkohol zunächst zum Tyrosol und dann zum p-Oxyphenyl-äthylchlorid gelangt.

Aussichtsreicher erschien für die Darstellung der erforderlichen Mengen des p-Oxyphenyl-äthylchlorides der von F. Ehrlich und P. Pistschimuka[3] beschriebene biologische Weg zu sein, der vom Tyrosin durch Vergärung mit Hefe zum Tyrosol, durch dessen Umwandlung zu dem gewünschten Chloride führt. Da die Ausbeuten dieser Methode wesentlich günstiger angegeben worden sind als bei den rein synthetischen Methoden, wurde nach der Ehrlichschen Darstellung verfahren.

15 g reines aus Seide gewonnenes l-Tyrosin wurden in eine Lösung von 1200 g Kristallzucker in 10 l Leitungswasser eingetragen und bis zur Lösung der Aminosäure gekocht.

---

[1] I. v. Braun, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **45**, 1283 (1912).

[2] F. Ehrlich und P. Pistschimuka, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **45**, 2428 (1912).

[3] F. Ehrlich und Pistschimuka, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 139 (1911).

Dann wurde die Flüssigkeit schnell auf etwa 20° abgekühlt und mit fein zerriebener Brennereipreßhefe, Rasse M des Instituts für Gärungsgewerbe, versetzt, in eine große mit einem Gärverschluß versehene Standflasche gefüllt. Die Gärung verlief bei Zimmertemperatur unter geringer Gasentwicklung äußerst ruhig.

Bei einer Wiederholung des Versuches kam statt Brennereipreßhefe obergärige Brauereipreßhefe zur Anwendung; die in diesem Falle lebhaftere Gasentwickelung drückte die Flüssigkeit zum Teil aus den Gefäßen.

Die Lösung wurde bis zum Verschwinden der Zuckerreaktion bei gewöhnlicher Temperatur der Gärung überlassen, was zwei bis drei Tage, bei Anwendung von Brauereipreßhefe etwa sechs Tage, in Anspruch nahm. Es wurde dann auf großen Faltenfiltern bis zur völligen Klarheit filtriert und in Porzellanschalen auf dem Wasserbad zur Sirupkonsistenz eingedampft. Der rotbraune aromatisch riechende Sirup wurde sodann mit Alkohol digeriert, die alkoholische Lösung von dem entstehenden gelatinösen Niederschlag getrennt und auf dem Wasserbade eingedunstet. Der nach dem Verjagen des Alkohols zurückbleibende dunkelrotbraune Sirup wurde mit 100 ccm Wasser aufgenommen, mit Bicarbonatlösung schwach alkalisch gemacht und im Extraktionsapparat von Zelmanowitz mit Äther extrahiert, bis dieser farblos ablief. Der Ätherauszug wurde dann im Scheidetrichter von einer kleinen Menge mitgerissener wässriger Lösung getrennt, durch ein kleines Faltenfilter in eine Standflasche gegeben und durch Schütteln mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet. Die getrocknete ätherische Lösung wurde im Vakuum eingedampft, der zurückbleibende rotbraun gefärbte klare Sirup erstarrte sehr bald zu einer gelblich-braunen Masse.

Der Kolbeninhalt wurde nach dem Trocknen bei 50° im Vakuum auf Ton ausgestrichen, das nach dem Einsickern öliger Verunreinigungen in glänzenden weißen Blättchen zurückbleibende Rohtyrosol, ca. 8 g wurde zur Reinigung aus der 15fachen Menge (120 ccm) Chloroform unter Zusatz einer Messerspitze Tierkohle umkristallisiert.

Die Ausbeute betrug nach dem Absaugen und Trocknen im Vakuum 6,1 g Tyrosol vom Smp. 91° (unkorr.).

Zur Umwandlung in das p-Oxyphenyl-äthylchlorid wurden 5,8 g reines Tyrosol in 58 ccm rauchender Salzsäure (spez. Gew. 1,19) etwa 3 Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt. Es bildete sich ein dunkles in Wasser unlösliches Öl, das nach dem Verdünnen des Röhreninhaltes mit Äther ausgeschüttelt wurde. Der ätherische Extrakt wurde nach dem Trocknen über entwässertem Glaubersalz vorsichtig im Vakuum eingedampft, und der schwarz-braune zähflüssige Rückstand unter vermindertem Druck aus dem Ölbade destilliert, wobei unter 10 bis 11 mm Druck und 165—170° Außenbadtemperatur bei 150—152° ein fast farbloses, stark lichtbrechendes Öl überging, das nach kurzer Zeit im Eisschrank zu einer eisblumenähnlichen durchsichtig weißen Kristallmasse erstarrte.

Der Schmelzpunkt dieses, sowohl durch I. v. Braun wie durch F. Ehrlich als nicht kristallisierend beschriebenen Chlorides, wurde in mehrfachen Versuchen zwischen 8 und 9° gefunden; die Substanz schmilzt bei dieser Temperatur zu einer klaren, von Luftblasen erfüllten Flüssigkeit, die beim Abkühlen wiederum erstarrt. Mehrmaliges Schmelzen und Ausfrierenlassen ergab keine Änderung der Schmelztemperatur.

Die Ausbeutung an p-Oxyphenyl-äthylchlorid betrug 4,5 g. Wiederholungen des Versuches ergaben übereinstimmende Resultate.

2. Darstellung der freien β-4(5)-Imidazolyl-äthylamin-Base (Histamin)

$C_5H_3N_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des Histamin-Dichlorhydrates wurde das von A. Kossel[1] entdeckte Histidin verwandt und der Fäulnis überlassen. Zur Darstellung des Histidins wurde im wesentlichen nach der von Kossel und später S. Fränkel[2] und H. Pauly[3] angegebenen Methode verfahren.

[1] A. Kossel, Ztschr. f. physiol. Chem. **22**, 183 (1896).
[2] S. Fränkel, Mon. H. f. Chem, **24**, 229 (1903).
[3] H. Pauly, Ztschr. f. Physiol. Chem. **42**, 508 (1904).

3000 g Hämoglobin wurden mit 10 l rauchender Salzsäure (1,19) etwa 12 Stunden gekocht. Nachdem in die Lösung zur Vertreibung der überschüssigen Salzsäure Wasserdampf eingeleitet worden war, wurde auf dem Wasserbade eingeengt, mit starker Natronlauge neutralisiert und mit Soda schwach alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wurde unter Zugabe von reichlich Tierkohle etwa zwei Stunden gekocht und filtriert. Das schwach gelblich gefärbte klare Filtrat wurde mit einer Lösung von 3000 g Sublimat in siedendem Alkohol gefällt, wobei die Lösung durch Zugabe von Soda stets sorgfältig neutral gehalten wurde. Nach dem Absitzen des Niederschlages wurde die Fällung durch weitere Zugabe von Soda vervollständigt. Nach mehrtägigem Stehen wurde die klare Lösung abgegossen, der Niederschlag mit Wasser gewaschen, abgesaugt, in Wasser suspendiert und durch Einleiten von Schwefelwasserstoff zerlegt. Das vom ausgeschiedenen Quecksilbersulfid getrennte, schwach gefärbte Filtrat wurde auf dem Wasserbad bis zur beginnenden Kochsalzausscheidung eingeengt und nach dem Absaugen im Scheidetrichter mit Äther geschüttelt. Aus der ätherischen Lauge wurde das Histidin-Monochlorhydrat in reichlichen Mengen gewonnen. Die Ausbeute betrug etwa 90 g Histidin-Monochlorhydrat.

Für den Fäulnisversuch wurden nach der Vorschrift von O. Gerngroß[1] 80 g Histidin-Monochlorhydrat in der 80fachen Menge Wasser (6400 ccm) gelöst, mit 20 g Traubenzucker, 8 g Pepton Witte, 40 g Calciumcarbonat, geringen Mengen Magnesium-Sulfat und sekundärem Natrium-Phosphat, sowie etwas Pankreasautolysat versetzt und 9 Tage im Brutraum der Fäulnis überlassen. Das schwach basische Fäulnisgemisch wurde nach dem Abfiltrieren mit Salzsäure angesäuert, auf dem Wasserbade auf etwa 200 ccm eingeengt, durch Zusatz von Tierkohle entfärbt, filtriert und bis auf etwa die Hälfte eingedampft.

Der abgekühlten mit Natronlauge alkalisch gemachten Lösung wurde das Histamin durch erschöpfende Extraktion

[1] O. Gerngroß, Ztschr. f. physiol. Chem. **108**, 50 (1919).

mit Chloroform[1], in dem das unreine Präparat verhältnismäßig leicht löslich ist, entzogen und in den Chloroformauszügen durch Zusatz von Salzsäure als Dichlorhydrat zur Abscheidung gebracht. Es wurde etwa 55 g unreines Histamin-Dichlorhydrat vom Smp. 237° erhalten.

Zur Reinigung wurden 55 g Histamin-Dichlorhydrat in 60 ccm Wasser gelöst, mit 600 ccm absolutem Alkohol versetzt, am Rückflußkühler gekocht und filtriert, in die braune Lösung wurde unter guter Kühlung trockene gasförmige Salzsäure eingeleitet. Der abfiltrierte, nach dem Waschen mit alkoholischer Salzsäure rein weiße Niederschlag bestand aus 40 g Dichlorhydrat in weißen Nadeln vom Smp. 239° (korr.).

Die von F. L. Pyman[2] zur Abscheidung der freien Base aus dem Dichlorhydrat des Histamins angewandte Methode der Extraktion mit Chloroform war bei der Schwerlöslichkeit des freien β-Imidazolyl-äthylamins selbst in kochendem Lösungsmittel in Anbetracht der erheblichen Mengen, die verwandt wurden, — es wurden im ganzen etwa 25 g freie Base verarbeitet — weniger empfehlenswert, da sie sehr große und schwer zu handhabende Mengen des Lösungsmittels beansprucht hätte.

Es wurde daher in folgender Weise verfahren: 25 g reines Histamin-Dichlorhydrat wurde in der vierfachen Menge Wasser, d. h. 100 ccm gelöst und mit der 0,75 fachen Menge (ca. 19 g = 3 Mol) reinem Natriumcarbonat in der 15fachen Menge (= 285 ccm) Wasser versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zur völligen Trockne eingedampft, der weiße kristalline Rückstand zur Entfernung des Wassers mehrmals mit absolutem Alkohol abgedampft und endlich mit einer gerade ausreichenden Menge absolutem Alkohol extrahiert. Das vom Kochsalz abgesaugte gelbliche alkoholische Filtrat wurde mit trocknem Äther vorsichtig gefällt, wiederum von erneut abgeschiedenen mineralischen Bestandteilen getrennt und im Vakuum eingedampft. Es blieb ein hellgelblicher bis dunkelrotbrauner

[1] Hoffmann La Roche, D. R. P. 252874 (1912).
[2] F. L Pyman, Journ. Chem. Soc. **101**, 543 (1912).

Sirup, der nach längerem Stehen im evakuierten Exsikkator zu einer weißgelben warzenförmig zusammengeballten Kristallmasse erstarrte. Auf die vollständige Entfernung des Kochsalzes und der überschüssigen Soda muß bei dieser Methode durch öfteres Lösen in absolutem Alkohol und Ausfällen durch vorsichtigen Ätherzusatz peinlichst genau hingewirkt werden.

Die Ausbeute an reiner Histaminbase betrug im Durchschnitt 90—92% des angewandten Dichlorhydrates.

Für die unten angegebene Verwendung wurde die freie Base im Vakuum bei 80° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

3. Synthese des [p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-4(5)-Imidazolyl-äthyl]-amins:

$$OH \cdot C_6H_4 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_3H_3N_2.$$

Da die Absicht vorlag, bei der Einwirkung des p-Oxyphenyl-äthylchlorides auf β-Imidazolyl-äthylamin das Monosubstitutionsprodukt zu erhalten, wurden die beiden Substanzen zunächst im molekularen Verhältnis 1:1 zusammengebracht.

Es wurden Versuche sowohl mit freier Base wie auch mit Monochlorhydrat gemacht. Die letzteren wurden unternommen, um nach Möglichkeit die Isolierung der schwer zu behandelnden, ungemein hygroskopischen und Kohlensäure aus der Luft anziehenden freien Base zu vermeiden.

0,9362 g p-Oxyphenyl-äthylchlorid und 0,6736 g freie Histaminbase, d. h. etwas mehr als die auf 1 Mol. berechnete Menge, wurden in 12 ccm absolutem Äthylalkohol gelöst und im Einschlußrohr 4—5 Std. auf 100° in der Wasserbadkanone erhitzt. Das bräunliche Reaktionsgemisch hinterließ nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum einen dunkel rotbraunen Sirup, aus dem durch Äther-Alkohol das Histamin-Monochlorhydrat in kristalliner Form gefällt werden konnte. Das Filtrat dieser Fällung wurde nochmals im Rohr eingeschlossen und weitere 5 Stunden auf 130° im Petroleumofen erhitzt. Die Lösung zeigte nach beendigter Reaktion stärkere Verfärbung und hinterließ beim Eindampfen im Vakuum

beträchtliche Mengen eines nicht kristallisationsfähigen Harzes. Der harzähnliche Rückstand wurde in 3 ccm Aceton gelöst und mit wässriger Pikrinsäurelösung gefällt. Neben dem Pikrat des Histamins wurde eine kleine Menge eines aus orangeroten einheitlich prismatischen Nadeln vom Smp. 201° bestehenden Pikrates gewonnen, von dem zu hoffen war, daß es das pikrinsaure Salz des gesuchten Körpers sei. Die erhaltene Menge reichte jedoch nicht zu einer Analyse aus.

Noch schlechtere Resultate wurden bei Verwendung des Histamins in der Form seines Monochlorhydrates erzielt.

0,3059 g Histamin-Monochlorhydrat und 0,3247 g p-Oxyphenyl-äthylchlorid in insgesamt 3 ccm trocknem Methylalkohol wurden im Einschlußrohr 5 Stunden auf 100° erhitzt. Beim Abdampfen des Reaktionsgemisches blieb neben unverändertem Monochlorhydrat eine ölige Substanz, die nach nochmaligem Einschließen im Rohr und 8 stündigem Erhitzen auf 120° neue Mengen des unveränderten Histaminsalzes beim Eindampfen ausschied. Eine geringe Menge öligen Rückstandes wurde durch die Fällung mit Pikrinsäure als β-Imidazolyl-äthylamin in der Form seines pikrinsauren Salzes identifiziert.

Änderungen der Versuchsbedingungen, die sich auf die Art des Lösungsmittels, die Dauer der Einwirkung oder Höhe der Reaktionstemperatur beschränkten, führten zu ähnlich unbefriedigenden Resultaten. Erst als die beiden Komponenten im Molekularverhältnis 2:1 d. h. 2 Amin auf 1 Chlorid, zur Einwirkung aufeinander gebracht wurden, war das Ergebnis das gewünschte.

8,2 g (entsprechend 2,5 Mol.) freies Histamin, das im Vakuum bei 80° zur Gewichtskonstanz getrocknet worden war, wurden in 25 ccm trocknem Methylalkohol gelöst und mit 4,6 g p-Oxyphenyl-äthylchlorid in 15 ccm trocknem Methylalkohol 10 Stunden im Einschlußrohr in der Wasserbadkanone auf 100° erhitzt. Das rotbraune, im auffallenden Licht grünlich fluoreszierende Reaktionsgemisch wurde nach dem Öffnen der Röhre mit etwas alkoholischer Salzsäure angesäuert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der mit Kristallen durchsetzte rote Sirup wurde mit 50—60 ccm absolutem Äthyl-

alkohol verrührt und unter Eiskühlung mit trocknem Salzsäuregas gesättigt. Nachdem so der größte Teil des nicht in Reaktion gegangenen Histamins als Dichlorhydrat ausgefällt war, wurde nach längerem Stehen im Eisschrank vom Niederschlage abgesaugt und mit eiskalter alkoholischer Salzsäure nachgewaschen. Die Menge des abfiltrierten Histamin-Dichlorhydrates betrug nach dem Trocknen 8,1 g, entsprach also dem mit 8,07, g berechneten theoretischen Wert.

Die Mutterlauge wurde nochmals im Vakuum eingedampft, mit 20 ccm absolutem Alkohol aufgenommen und mit trockner gasförmiger Salzsäure von neuem gefällt. Es schied sich noch eine geringe Menge nicht kondensiertes Histamin als Dichlorhydrat ab, so daß es auf diese Weise gelang das überschüssige Histamin quantitativ zu entfernen. Wie sich herausgestellt hatte, war diese frühzeitige Entfernung der überschüssigen Histaminbase bei der für die Isolierung des Kondensationsproduktes angewandten Pikratfällung von größter Wichtigkeit, da die Pikrate beider Substanzen außerordentlich ähnliche Löslichkeitsverhältnisse zeigten und nur durch Anwendung komplizierter und verlustreicher Umkristallisationsmethoden zu trennen waren.

Nachdem die Mutterlauge der Histamin-Dichlorhydratfällung zur Entfernung der Salzsäure mehrmals im Vakuum mit Wasser bis zur Trockne eingedampft worden war, wurde der sirupöse Rückstand in 100 ccm warmem Wasser aufgenommen und mit 13,4 g Pikrinsäure in 900 ccm siedendem Wasser versetzt. Bei allmählichem Abkühlen schieden sich in der Flüssigkeit in lockeren Büscheln vereinigte große prismatische Nadeln von orangeroter Farbe ab, während am Boden des Gefäßes sich ein gleichgefärbtes, bald zu einer kristallinen Kruste erstarrendes Öl absetzte. Nach einigem Stehen wurden beide Aggregate durch Abgießen und Ausschwenken mit Wasser mechanisch voneinander getrennt und jedes für sich mit kaltem Methylalkohol digeriert. Dabei wurde für die lockere Kristallmenge die 3fache Menge (20 ccm), für die feste Kruste die 10fache (etwa 70 ccm), Methylalkohol angewandt. In beiden

Reaktionsgemischen blieb, anfangs leicht ölig verschmierend, später durchgängig kristallin werdend, das Dipikrat des [p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-Imidazolyl-äthyl]-amins in derben orangefarbenen Nadeln als ungelöst zurück. Die Ausbeute betrug im ganzen 9 g, also etwa 44% der theoretisch möglichen.

War das nicht in Reaktion gegangene Histamin vorher nicht quantitativ entfernt worden, so fiel sein pikrinsaures Salz zugleich mit dem des Kondensationsproduktes aus. In diesem Falle mußte zur Trennung der beiden Pikrate eine fraktionierte Kristallisation aus Aceton angewandt werden, in dem das Pikrat des β-Imidazolyl-äthyl-amins sich etwas weniger leicht löslich zeigte. Das Verfahren stellte sich als außerordentlich schwierig und zeitraubend dar, ohne jedoch die gewünschte Trennung vollständig herbeizuführen.

Das Dipikrat des Kondensationsproduktes $C_{13}H_{17}ON_3$, $2\,C_6H_3O_7N_3$ wurde zur Reinigung mehrmals aus der 80fachen Menge siedenden Wassers umkristallisiert, bis der bei 200,5° (korr. 203,5°) gefundene Schmelzpunkt konstant wiederkehrte. Es schmilzt bei dieser Temperatur zu einem roten blasenerfüllten Öltropfen. Die Substanz ist in der 120fachen Menge heißem Äthylalkohol, in der 60fachen siedendem Methylalkohol, in der 30fachen Menge warmem Aceton löslich, ziemlich schwerlöslich in heißem Amylacetat und Amylbenzoat, sowie in Isoamylalkohol, leichter dagegen in heißem Eisessig. Aus allen diesen Lösungsmitteln kristallisiert sie in lockeren orangeroten Nadeln.

Für die Analyse wurde die aus Wasser umkristallisierte Substanz bei 100° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,1498 g Substanz gaben 0,2402 g CO_2, 0,0484 g H_2O
0,1601 g Substanz gaben 24,6 ccm N bei 16° und 762 mm.

Für $C_{13}H_{17}ON_3$, $2\,C_6H_3O_7N_3$: Ber.: C 43,53 H 3,36 N 18,29
Gef.: C 43,73 H 3,61 N 18,20.

Die Umwandlung des Dipikrates in das Dichlorhydrat vollzieht sich bereits bei gewöhnlicher Temperatur.

Um das Dichlorhydrat zu erhalten, wurden 7,5 g Dipikrat mit der 15fachen Menge (113 ccm) 5 n-Salzsäure kalt digeriert.

Nach einstündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wurde die Lösung von der ausgeschiedenen Pikrinsäure abfiltriert, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und zur Entfernung der Pikrinsäure mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die pikrinsäurefreie Mutterlauge wurde alsdann im Vakuum zur Trockne eingedampft und durch mehrmaliges Abdampfen mit absolutem Alkohol von Wasser und überschüssiger Salzsäure befreit. Beim Eindampfen im Vakuum erstarrte der hellgelbe Sirup alsbald zu weißen warzenförmig zusammenbackenden Kristallen, dem Dichlorhydrat des Kondensationsproduktes $C_{13}H_{17}ON_3$, 2 HCl. Die Ausbeute betrug annähernd 2 g rohes Präparat.

Durch Umkristallisieren aus der 10fachen Menge kochendem absolutem Äthylalkohol, dem einige Tropfen alkoholischer Salzsäure zugefügt worden waren, wurde die Substanz gereinigt und für die Analyse bei 100° im Vakuum getrocknet. Sie zeigte sich nicht wesentlich hygroskopisch.

0,1340 g Substanz gaben 0,2533 g CO_2, 0,0727 g H_2O
0,1233 g Substanz gaben 0,1174 g AgCl.

Für $C_{13}H_{17}ON_3$, 2HCl: Ber.: C 51,20 H 6,24 Cl 23,31
Gef.: C 51,51 H 6,06 Cl 23,56.

Die Substanz kristallisiert in farblosen Stäbchen mit abgeschrägten Enden, die bei 199—200° (korr. 202—203°) im Schmelzpunktrohr zu einem gelblichen klaren Tropfen schmelzen. In Wasser ist sie mit neutraler Reaktion spielend leicht, in Methylalkohol sehr leicht löslich, praktisch unlöslich in Aceton und Essigester. Mit Diazobenzolsulfosäure in sodaalkalischer Lösung gibt sie eine blutrote Färbung, mit Eisenchlorid in konzentrierten Lösungen eine wenig charakteristische schwache Grünfärbung.

Das Monochlorhydrat des [p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-Imidazolyl-äthyl]-amins wurde erhalten, als die wässrige Lösung des Dichlorhydrates mit einem Überschuß von Ammoniak versetzt und im Vakuum eingedampft wurde. Aus dem zurückbleibenden Sirup kristallisierte nach Zusatz eines Tropfens Wasser beim Reiben das Monochlorhydrat

in vierseitigen, seidenglänzenden Blättchen vom Smp. 193° (korr. 195°) aus. Es ist in Wasser mit alkalischer Reaktion leicht löslich, in Alkohol schwerer als das Dichlorhydrat.

Dargestellt wurde das Monochlorhydrat noch durch das Auflösen der freien Base in der genau auf 1 Mol berechneten Menge Salzsäure:

0,231 g freies [p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-Imidazolyl-äthyl]-amin (1 Millimol) wurden mit 10 ccm $^1/_{10}$ n-Salzsäure versetzt. Die klare Lösung wurde auf dem Wasserbade eingeengt, es kristallisierte das Monochlorhydrat in klaren vierseitigen Blättchen, deren Schmelzpunkt nach dem Trocknen ebenfalls zu 193° (korr. 195°) gefunden wurde.

Für die Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.

0,1411 g Substanz gaben 0,0741 g AgCl.

$C_{13}H_{17}ON_3$, HCl: Ber.: Cl 13,25
Gef.: Cl 13,01.

Beide Chlorhydrate zeigen einen stark bitteren alkaloidartigen Geschmack.

Um die freie Base des [p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-Imidazolyl-äthyl]-amins darzustellen, mußte das Dichlorhydrat mit Silbersulfat zerlegt, aus dem Filtrat durch Baryt die Schwefelsäure quantitativ entfernt und durch Eindampfen die Kristallisation herbeigeführt werden.

0,9 g Dichlorhydrat (3 Millimol) wurden mit 0,01 g ($3^1/_4$ Millimol) fein gepulvertem Silbersulfat und 2 ccm $^1/_{10}$ n-Schwefelsäure in 30 ccm Wasser 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die nach dem Absaugen des Chlorsilbers klare Lösung wurde zur Entfernung des überschüssigen Silbers mit 6 ccm $^1/_{10}$ n-Salzsäure, zur Neutralisation der überschüssigen Salzsäure mit 8 ccm $^1/_{40}$ n-Silbersulfatlösung gefällt. Im Filtrat wurde die auf 0,3286 g berechnete Menge Schwefelsäure durch 29,8 ccm 0,178 n-Barytlauge neutralisiert und die vom Bariumsulfat getrennte, von Ba'', SO_4'', Ag' und Cl' befreite klare Lösung, die auf 900 ccm angewachsen war, im Vakuum eingeengt, bis sich eine ölige Trübung zeigte. Durch Anwärmen wurde diese gelöst und die klare Lösung langsam erkalten

gelassen. Nach einigem Stehen kristallisierte die freie Base sehr langsam in Gestalt schöner vierseitiger Prismen mit aufgesetzten Kuppen.

Der Schmelzpunkt der freien Base wurde im Schmelzpunktröhrchen bei 156° (korr. 157°) gefunden. Sie schmilzt zu einem gelben, beim Erkalten kristallin erstarrenden Tropfen und behält ihren Schmelzpunkt auch bei weiterem Umkristallisieren aus Alkohol und Petroläther unverändert bei.

Die Base ist gut löslich in Aceton, weniger in heißem Essigester, sehr wenig in Äther, dagegen leicht löslich in Säuren und Alkalien. Aus der Lösung in Äthylalkohol, in dem sie in etwa 6 Teilen in der Wärme gut löslich ist, wird sie durch vorsichtigen tropfenweisen Zusatz von Petroläther in rosettenförmig angeordneten Kristallplatten abgeschieden. Ihre Lösungen reagieren stark alkalisch, mit Diazobenzolsulfosäure in sodaalkalischer Lösung geben sie eine intensive Rotfärbung, mit Milonschem Reagens eine deutliche Rotfärbung, mit Eisenchlorid keine charakteristische Farbreaktion.

Für die Analyse wurde die Substanz mit eiskaltem Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxyd bei 80° getrocknet.

0,1093 g Substanz gaben 0,2718 g CO_2 und 0,072 g H_2O.

Für $C_{18}H_{17}ON_3$: Ber.: C 67,48 H 7,41
Gef.: C 67,82 H 7,37.

Die physiologische Untersuchung zeigte, daß die neue Verbindung bei sehr geringer blutdrucksenkender eine starke uteruskontrahierende Wirkung besitzt.

Durch Eindampfen der aus den verschiedenen Pikratfällungen erhaltenen Mutterlaugen im Vakuum wurde eine geringe Menge eines in hellgelben Nadeln kristallisierenden Pikrates erhalten, das auch nach mehrfachem Umkristallisieren aus Wasser und Methylalkohol den unveränderten Schmelzpunkt von 170° beibehielt.

Es wurde für die Analyse im Vakuum bei 78° getrocknet, wobei es sich als leicht hygroskopisch erwies.

0,1021 g Substanz gaben 0,1675 g CO_2 und 0,0361 g H_2O.
0,1217 g Substanz gaben 15,5 ccm N bei 14° und 762 mm.

Die Substanz enthielt nach ihrem Prozentgehalt also C 44,7; H 3,95; N 14,98.

Dies entspricht etwa einer Formel $C_{35}H_{38}N_{10}O_{21}$.

Da die Menge des gefundenen Pikrates zu gering war, mußte von einer weiteren Untersuchung Abstand genommen werden.

II. Einwirkung des 4(5)-Methyl-imidazolyl-methylchlorids auf β-Phenyl-äthyl-amin.

1. Mono-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-[β-phenyl-äthyl]-amin

$CH_3 \cdot C_3H_2N_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$.

Das 4(5) Methyl-imidazolyl-5(4)-methylchlorid, dessen Einwirkung auf Phenyl-äthyl-amin untersucht werden sollte, wurde unter geringfügigen, die Ausbeute erhöhenden Veränderungen im wesentlichen nach der Vorschrift von I. A. Ewins[1] auf dem Kondensationsprodukt des Methyl-imidazols mit Formalin dargestellt.

22 g Methyl-imidazol wurden mit 44 ccm 40% Formalinlösung im Einschlußrohr 3 Stunden auf 120° im Petrolofen erhitzt. Das klare hellgelbe Reaktionsgemisch wurde mit einer siedendheißen Lösung von 32,6 g Pikrinsäure in rund 800 ccm Wasser gefällt und das reichlich sich abscheidende Pikrat aus der 8fachen Menge 50% Alkohol umkristallisiert, bis der Schmelzpunkt unverändert bei 180° gefunden wurde. Zur Darstellung des Chlorhydrates wurde das Pikrat mit der 40fachen Menge verdünnter Salzsäure (spez. Gew. 1,08) eine Stunde am Rückflußkühler gekocht, von abgeschiedener Pikrinsäure abfiltriert, nach dem Einengen durch Extraktion mit Äther von den letzten Spuren Pikrinsäure befreit und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Zur Vertreibung von Wasser und Salzsäure wurde die erhaltene Kristallmenge mehrmals mit absolutem Alkohol abgedampft und

[1] I. A. Ewins, Journ. of Chem. Soc. **99**, 2052 (1911).

schließlich aus absolutem Alkohol unter Zusatz einiger Tropfen trocknen Äthers umkristallisiert.

Nach dem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure wurde der Schmelzpunkt der Substanz bei 244—245° (korr.) gefunden, während Ewins ihn auf 240—242° angegeben hatte.

Die Umwandlung des salzsauren Methyl-imidazolyl-methylalkohols in das Methyl-imidazolyl-methylchlorid erfolgte entsprechend der Ewins'schen Vorschrift mit Phosphor-oxychlorid.

9,3 g salzsaurer Methyl-imidazolyl-methylalkohol wurden mit etwa 40 ccm reinem frisch destilliertem Phosphor-oxychlorid ungefähr 2 Stunden auf dem Sandbade am Rückflußkühler gekocht. Die Lösung klärte sich auch nach Zugabe weiterer Mengen Oxychlorid nicht völlig.

Nach dem Abdampfen des überschüssigen Phosphoroxychlorids im Vakuum wurde der feste Rückstand aus alkoholischer Salzsäure umkristallisiert. Erhalten wurden 9,3 g Smp. 222°.

Zur Einwirkung auf Phenyl-äthyl-amin wurden 3,34 g salzsaures [4(5)Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-chlorid in 18 ccm trocknem Methylalkohol gelöst und unter Umschütten in eine eisgekühlte Lösung von 8,1 ccm β-Phenyl-äthyl-amin (etwas mehr als die auf 3 Mol berechnete Menge) in 75 ccm Wasser und 5 ccm Methylalkohol eintropfen gelassen. Die Reaktionsdauer betrug 45 Minuten; nach dem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wurde das Reaktionsgemisch fünfviertel Stunden auf dem Wasserbade gekocht und sodann im Vakuum eingedampft. Aus dem mit absolutem Alkohol verrührten eisgekühlten Rückstand schied sich ein Teil des überschüssigen Phenyl-äthyl-amins als Chlorhydrat in kristalliner Form ab. Der Niederschlag wurde abgesaugt und mit einem Gemisch von 3 Teilen Aceton und einem Teil Alkohol ausgewaschen. Mutterlauge und Waschflüssigkeit wurden vereinigt und mit einer Lösung von 15,6 g Pikrinsäure in 155 ccm absolutem Alkohol versetzt. Beim Stehen über Nacht schied sich neben einer einheitlichen Kristallmenge eine halbfeste, teilweise kristallinische Kruste am Boden ab. Beide Substanzmengen wurden mechanisch von einander getrennt,

die halbfeste Kruste wurde auf Ton ausgestrichen und nach dem Trocknen durch Kochen mit 18 ccm Aceton unter allmählicher Zugabe von 62 ccm Alkohol von harzigen Verunreinigungen befreit, sodaß sie durchgehend kristallin wurde. Die Ausbeute an kristallinischer Substanz betrug insgesamt 7,5 g, also etwa 56% der theoretisch zu erwartenden Menge von [4(5)-Methyl-imid-azolyl-5(4)-methyl]-[β-penyl-äthyl]-amin-Dipikrat.

Nach dem Umkristallisieren aus kochendem Aceton, in dem es etwa in der 60—70fachen Menge löslich ist, wird die Substanz in derben Prismen erhalten, die nach Sintern bei 204° bis 208° (korr. 211°) zn einem dunkelbraunen Tropfen schmelzen. Die Substanz ist in Eisessig gut löslich, ebenso in siedendem Oxalsäure-äthylester, aus dem sie in derben Kristallplatten auskristallisiert, weniger gut auch in der Wärme in Äthyl-, Methylalkohol und Essigester und praktisch unlöslich in Wasser und Tetrachlorkohlenstoff.

Das aus Aceton umkristallisierte Dipikrat wurde für die Analyse bei 100° getrocknet.

0,1215 g Substanz gaben 0,1995 g CO_2, 0,0410 g H_2O

Für $C_{13}H_{17}N_3$, $2\,C_6H_2(OH)(NO_2)_3$: Ber.: C 44,56 H 3,44
Gef.: C 44,78 H 3,77.

Das Dichlorhydrat der Substanz wurde in bekannter Weise durch Zerlegung des Dipikrates mit Salzsäure erhalten.

5,4 g Dipikrat wurden mit der 30fachen Menge (160 ccm) rauchender Salzsäure (spez. Gew. 1,19) kurze Zeit gekocht, sodann auf dem Wasserbade eingeengt. Die ausgeschiedene Pikrinsäure wurde abfiltriert, die Lösung nach weiterem Eindampfen ausgeäthert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde durch mehrmaliges Abdampfen mit absolutem Alkohol von Wasser und Salzsäure befreit und im Vakuum bei 60° getrocknet. Es wurden 2 g des Dichlorhydrates in weißen glänzenden etwas hygroskopischen Kristallblättern erhalten.

Die Substanz wurde zur Reinigung in der 10fachen Menge salzsäurehaltigem Alkohol gelöst und durch Zusatz der gleichen

Menge trocknen Äthers ausgefällt. Sie zeigte beim Erhitzen im Schmelzpunktrohr auch nach mehrmaligem Umkristallisieren den unveränderten Schmelzpunkt von 249° (korr. 254°), bei dem sie zu einer dunkelbraunen Flüssigkeit verschäumte. Sie ist in Wasser spielend, in Methyl- und 66% Äthylalkohol sehr leicht löslich. Aus dieser Lösung kann sie durch Ätherzusatz in gut ausgebildeten 6seitigen Platten gefällt werden. In absolutem Äthylalkohol dagegen und in Aceton ist sie sehr schwer löslich.

Die gereinigte Substanz wurde für die Analyse im Vakuum bei 100° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,1036 g Substanz gaben 0,2048 g CO_2, 9,0610 g H_2O
9,1280 g Substanz gaben 15,9 ccm N bei 20° und 766,5 mm.
Auf $C_{13}H_{17}N_3$, 2 HCl: Ber.: C 54,15 H 6,65 N 14,59
Gef.: C 53,92 H 6,59 N 14,24.

Durch Zusatz von 8,4 ccm 10%iger wässriger Goldchloridlösung, entsprechend der auf 2 Mol berechneten Menge, zu einer Lösung von 0,4 g Dichlorhydrat in 12 ccm Wasser wurde das Goldsalz erhalten. Es kristallisiert in glänzend gelben Plättchen, die bei 212° (korr. 215°) unter Verschäumen schmelzen. Es ist in Wasser sehr schwer, leicht in Äthylalkohol und sehr leicht in Methylalkohol löslich und nicht hygroskopisch.

Für die Analyse wurde es bei 100° getrocknet.

0,1063 g Substanz gaben 0,047 g Au.
Für $C_{13}H_{17}N_3$, 2 HCl, 2 $AuCl_3$: Ber.: Au 44,06
Gef.: Au 44,21.

Durch Eindampfen der Acetonmutterlaugen des Mono-[methyl-imidazolyl-methyl]-[phenyl-äthyl]-amin-Pikrates wurden geringe Mengen des in Aceton leichtlöslichen Di-[methyl-imidazolyl-methyl]-[phenyl-äthyl]-amin-Tripikrates erhalten. Jedoch bildete dieses Disubstitutionsprodukt bei der Einwirkung von salzsaurem Methyl-imidazolal-methylchlorid auf Phenyl-äthyl-amin das Hauptprodukt, wenn nicht für einen möglichst großen Überschuß des Amins während der Dauer der Reaktion Sorge getragen wurde.

2. Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-[β-phenyl-äthyl]-amin

$[CH_3 \cdot C_3H_2N_2 \cdot CH_2] \cdot N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$.

3,34 g Methyl-imidazolyl-methylchlorid-Dichlorhydrat wurden bei -18^0 in 18 ccm Methylalkohol gelöst und schnell mit einer auf gleicher Temperatur gehaltenen Lösung von 5,4 ccm (2 Mol) Phenyl-äthyl-amin in 15 ccm Methylalkohol vermischt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten bei gewöhnlicher Temperatur sich selbst überlassen, dann etwa 1 Stunde auf dem Sandbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde eine Lösung von 14,4 g Pikrinsäure in 150 ccm Alkohol zugegeben. Beim Stehen über Nacht schied sich ein kristalliner Niederschlag und eine am Boden des Gefäßes haftende amorphe Kruste ab.

Die Aggregate wurden durch Abgießen und Ausschwenken mit Mutterlauge mechanisch voneinader getrennt. Die amorphe Kruste, etwa 5,5 g wurde mit Äther verrieben und durch Kochen mit 28 ccm Aceton zur Kristallisation gebracht. Es schieden sich zunächst 1,4 g des Di-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-[β-phenyl-äthyl]-amin-Tripikrates dabei ab, die mit der lockeren, 1,9 g betragenden Kristallmenge der Pikratfällung ohne weiteres vereinigt werden konnten. Der Schmelzpunkt dieser größtenteils aus Tripikrat bestehenden Kristallmenge wurde bei 150^0 gefunden. Aus der Acetonmutterlauge der amorphen Kruste konnten durch fraktionierte Kristallisation noch 1 g Tripikrat neben 1,2 g Dipikrat des Monosubstitutionsproduktes erhalten werden.

Das Tripikrat wurde aus der 80fachen Menge pikrinsäurehaltigem Eisessig umkristallisiert und in Form gelber glänzender Kristallflitter daraus erhalten. Es schmilzt nach vorherigem Sintern bei 174^0 (korr. 176^0) unter Schäumen zu einer orangeroten Flüssigkeit. In Pyridin ist es auch in der Kälte sehr leicht löslich, leicht löslich in siedendem Oxalsäure-Äthylester, schwer löslich, auch in der Hitze, in Äthyl- und Methylalkohol, Isoamylacetat, Isoamilalkohol und Essigster, unlöslich in Äther, Chloroform und Ligroin. Aus seiner Lösung in heißem Aceton

kann man das Tripikrat durch Versetzen mit absolutem Alkohol in Form vierseitiger Tafeln abscheiden.

Für die Analyse wurde die aus heißem Eisessig umkristallisierte Substanz mit Alkohol und Äther gewaschen und im Vakuum bei 100° getrocknet.

0,1588 g Substanz gaben 0,2534 g CO_2, 0,0522 g H_2O
0,1173 g Substanz gaben 18,85 ccm N bei 11° und 760 mm
Für $C_{13}H_{23}N_5$, $3\,C_6H_3O_7N_3$: Ber.: C 43,36, H 3,24, N 19,68
Gef.: C 43,52, H 3,67, N 19,32.

Die Zerlegung des Tripikrates wurde in der bekannten Weise vorgenommen. Nach der Entfernung der Pikrinsäure durch Abfiltrieren und Ausäthern und dem Eindampfen der Lösung im Vakuum hinterblieb ein fester weißer kristalliner Rückstand. Durch Umkristallisieren aus einer gerade ausreichenden Menge Äther-Alkohol wurde das Chlorhydrat in warzenförmigen Kristallen gewonnen. Da es sich als sehr stark hygroskopisch herausstellte, wurde es direkt in das Chloroplatinat übergeführt.

0,34 g des Chlorhydrates in einer kleinen Menge wässrigen Alkohols aufgelöst, wurden mit 5,6 ccm 10%iger wässriger Platinchloridlösung versetzt und mit ein paar Tropfen Alkohol aufgekocht. Es schied sich ein zunächst öliges Produkt ab, das sich allmählich in ein Gemenge feiner durchsichtiger Kristallblättchen umwandelte.

Auch das platinchlorwasserstoffsaure Salz war merklich hygroskopisch.

Für die Analyse wurde die Substanz im Vakuum bei 100° zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,1212 g Substanz gaben 0,0383 g Pt.
Für $2\,C_{18}H_{23}N_5$, $3\,H_2PtCl_6$: Ber.: Pt 31,66
Gef.: Pt 31,60.

Der Schmelzpunkt der Substanz liegt oberhalb 270°, beim Erhitzen im Schmelzröhrchen wird sie oberhalb 200° schwarz. Sie ist in Äthyl- und Methylalkohol auch in der Hitze sehr schwer löslich, in Aceton unlöslich. In kochendem Wasser ist sie, wie es scheint, unter teilweiser Zersetzung löslich.

III. Einwirkung von [4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)]-methylchlorid auf p-Phenylen-diamin.

N-mono-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-p-phenylen-diamin:

$$CH_3 \cdot C_3H_2N_2 \cdot CH_2 \cdot NH \cdot C_6H_4NH_2.$$

Das für die Reaktion notwendige reine p-Phenylen-diamin wurde durch mehrmaliges Umkristallisieren des käuflichen Produktes aus Wasser mit Zusatz von etwas Tierkohle erhalten.

Von den verschiedenen Reaktionsbedingungen, unter denen die Einwirkung der beiden Komponenten aufeinander studiert wurde, erwies sich ihre Anwendung im molekularen Verhältnis 1:1 als die günstigste.

Zu einer Lösung von 1,94 g p-Phenylen-diamin in 18 ccm Methylalkohol wurde unter Schütteln und Eiskühlung 3 g salzsaures Methyl-imidazolyl-methylchlorid in 15 ccm trocknem Methylalkohol ziemlich schnell zugetropft. Nach halbstündigem Stehen bei gewöhnlicher Temperatur wurde das Reaktionsgemisch 3 Stunden auf dem Sandbade erhitzt und mit etwas alkoholischer Salzsäure angesäuert im Vakuum eingedampft. Der von weißen Kristallmengen durchsetzte sirupöse Rückstand wurde mit ca 30 ccm rauchender Salzsäure (spez. Gew. 1,19) digeriert, dabei fiel der größte Teil des nicht kondensierten p-Phenylen-diamins als schwer lösliches Dichlorhydrat aus. Es wurde nun von der ausgeschiedenen Kristallmenge abgesaugt, was wegen des ungemein feinkörnigen Niederschlages und der stark sauren, das Filtrierpapier angreifenden Lösung nur unter großen Schwierigkeiten mittels Platinkonus möglich war, und die dunkel weinrote Mutterlauge im Vakuum eingedampft. Der als Rückstand bleibende dunkelrote Sirup wurde wiederum mit konzentrierter Salzsäure digeriert, mit etwas absolutem Alkohol verdünnt, nochmals von ausgeschiedenem p-Phenylendiamin-Dichlorhydrat abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in absolutem Alkohol gelöst und die weinrote Lösung unter Eiskühlung mit trocknem Salzsäuregas gesättigt. Dabei fiel das Trichlorhydrat des

Methyl-imidazolyl-methyl-p-phenylen-diamins in vierseitigen rhombischen Platten aus. Die Ausbeute betrug 27% der Theorie.

Zur Reinigung wurde die Substanz in der 3fachen Menge konzentrierter Salzsäure gelöst, mit der 10fachen Menge absolutem Alkohol versetzt und unter Eiskühlung mit trocknem Äther tropfenweise ausgefällt, Sie ist im Wasser und konzentrierter Salzsäure sehr leicht löslich, ebenso in wässrigem Alkohol, aus dem sie durch Sättigen mit trocknem Salzsäuregas wieder abgeschieden werden kann. Durch Zusatz von Äther oder Aceton zu der alkoholisch salzsäurehaltigen Lösung kann sie in vierseitigen Platten abgeschieden werden. In absolutem Alkohol ist sie auch in der Siedehitze schwer löslich, leichter dagegen in Methylalkohol, unlöslich in Essigester und Benzol.

Der Schmelzpunkt der reinen Substanz wurde bei 257° gefunden, bei dieser Temperatur schmilzt sie zu einer blasenerfüllten roten Masse.

Die stark hygroskopische Substanz wurde für die Analyse nach dem Umkristallisieren aus Salzsäure und Alkohol mit Äther und alkoholischer Salzsäure gewaschen und bei 60° im Vakuum über Phosphorpentoxyd getrocknet.

0,1548 g Substanz gaben 0,2423 g CO_2, 0,0763 g H_2O
0,1237 g Substanz gaben 19,1 ccm N bei 22,75° und 758 mm
0,1232 g Substanz gaben 0,1689 g AgCl.

Für $C_{11}H_{14}N_4$, 3 HCl: Ber.: C 42,37 H 5,50 N 17,99 Cl 34,14
Gef.: C 42,69 H 5,52 N 17,79 Cl 33,91.

Bei der Behandlung der wässrigen Lösung des Trichlorhydrates mit Pikrinsäure wurde stets nur das Dipikrat des Kondensationsproduktes erhalten, auch wenn mit einem Überschuß an Pikrinsäure und in konzentrierten Lösungen gearbeitet wurde.

0,4 g Trichlorhydrat wurden in der 100fachen Menge (40 ccm) Wasser gelöst und mit einer heißen Lösung von 0,64 g Pikrinsäure — entsprechend 2 Mol + 10% — in 66 ccm Wasser versetzt. In Gestalt großer einheitlich gelber spießförmiger Kristalle schied sich das Dipikrat ab, das auch bei

weiterem Umkristallisieren seinen Schmelzpunkt von 215—216° (korr. 219—220°) unverändert beibehält. Wurden größere Mengen Pikrinsäure, etwa die auf 3 Mol berechnete Menge angewendet oder wurde in stärker konzentrierten Lösungen gearbeitet, so wurden keine einheitlichen Produkte erhalten, sondern ein Gemenge aus kristallinen Nadeln und zunächst öliger, später erstarrender amorpher Kruste. Erst nach mehrmaligem verlustreichen Umkristallisieren aus Wasser oder Alkohol konnte ein einheitliches Produkt gewonnen werden, das den gleichen Schmelzpunkt wie das oben erwähnte Dipikrat aufwies.

Daß es sich bei der gewonnenen Substanz tatsächlich um das Dipikrat handelte, ergaben zwei der auf verschiedenen Wegen erhaltenen Salze durchgeführte, recht gut übereinstimmende Analysen.

0,1541 g Substanz gaben 0,2362 g CO_2, 0,042 g H_2O
0,1467 g Substanz gaben 25,8 ccm N bei 18° und 770 mm.

Für $C_{11}H_{14}N_4$, $2\,C_6H_3O_7N_3$: Ber.: C 41,8 H 3,05 N 21,22
Gef.: C 41,82 H 3,05 N 21,12.

In zweiten Falle war das Resultat:

0,1706 g Substanz gaben 0,2631 g CO_2, 0,0503 g H_2O
0,1349 g Substanz gaben 23,8 ccm N bei 15°, 766 mm.

Für $C_{11}H_{14}N_4$, $2\,C_6H_3O_7N_3$: Ber.: C 41,8 H 3,05 N 21,22
Gef.: C 42,06 H 3,29 N 20,94.

Die für das Tripikrat berechneten Werte würden lauten:

$C_{11}H_{14}N_4$, $3\,C_6H_3O_7N_3$: C 39,1 H 2,6 N 20,47.

Das Dipikrat kann aus der 60fachen Menge siedenden Wassers umkristallisiert werden, in der es sich glatt mit brauner Farbe löst. Es scheidet sich aus dieser Lösung beim Erkalten in langen hellgelben wasserhaltigen Nadeln ab, die bei 215—216° (korr. 219—220°) unter Zersetzung schmelzen. Beim Trocknen bei 150° geht die gelbe Farbe in rotbraun über. Aus siedendem absolutem Alkohol und Eisessig, in welchen Lösungsmitteln es wenig löslich ist, kristallisiert das Salz beim Erkalten sogleich wasserfrei in derben roten Platten. In Aceton und heißem Methylalkohol ist es ziemlich leicht löslich, sehr schwer dagegen in Essigester, unlöslich in Äther.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Anschluß an einen Überblick über die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse von den proteinogenen Aminen ihre Bedeutung für die Erforschung des Secale cornutum näher beleuchtet und folgende Versuche unternommen:

I. Es wurden die beiden physiologisch wirksamsten proteinogenen Amine, die gleichzeitig die Träger der Secalewirkung sind, das p-Oxyphenyl-äthylamin (Tyramin) und das β-Imidazolyl-äthyl-amin (Histamin) zu dem [p-Oxyphenyl-äthyl]-[β-imidazolyl-äthyl]-amin kondensiert, und von dieser Verbindung die freie Base, (Formel 1.) das Mono- und Dichlorhydrat sowie das Pikrat dargestellt.

II. Es wurde die Einwirkung des Methyl-imidazolyl-methylchlorids auf einige Phenyl-alkylamine untersucht und zwar

1. auf das p-Phenyl-äthyl-amin, und dabei festgestellt, daß bei dieser Einwirkung die Neigung zur Bildung disubstituierter [Phenyl-alkyl]-[imidazolyl-alkyl]-amine vorherrscht.

   In diesem Zusammenhang wurde

   a) das [4(5) Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-[β-phenyl-äthyl]-amin (Formel 2) und von dieser Verbindung das Dichlorhydrat, Dipikrat und Goldsalz dargestellt;

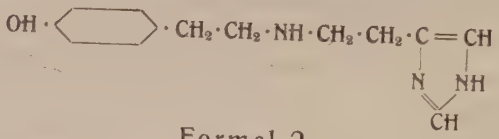
   b) das {Di[-4(5)-Methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]}-[β-phenyl-äthyl]-amin (Formel 3) und von ihm das Trichlorhydrat, Tripikrat und Chloroplatinat dargestellt.

2. Es wurde bei der Einwirkung des Methyl-imidazolyl-methylchlorides auf p-Phenylen-diamin festgestellt, daß in diesem Falle nur die Neigung zur Bildung eines

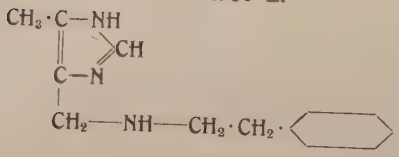
Monosubstitutionsproduktes bestände. Es wurde das N-mono-[4(5)-methyl-imidazolyl-5(4)-methyl]-p-phenylen-diamin (Formel 4) und von ihm das Trichlorhydrat sowie das Dipikrat dargestellt.

Sämtliche Verbindungen wurden eingehend untersucht und analysiert.

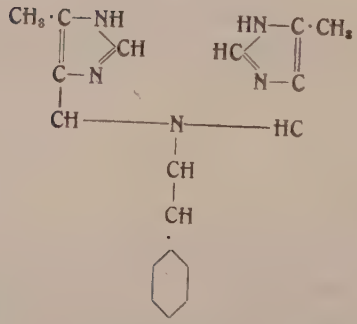
Formel 1.



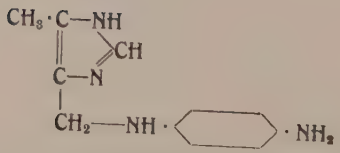
Formel 2.



Formel 3.



Formel 4.



Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde im Laboratorium des technologischen Institutes der Technischen Hochschule zu Charlottenburg in der Zeit vom November 1918 bis Januar 1920 ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Dr. O. Gerngroß, spreche ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aus für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für sein stets lebhaftest bekundetes Interesse und seine liebenswürdige und wohlwollende Unterstützung.

Lebenslauf.

Ich, Johannes Nast, preußischer Staatsangehörigkeit und mosaischer Konfession, bin am 2. September 1891 zu Preußisch-Stargard (Westpreußen) als Sohn des Sanitätsrates Dr. Philipp Nast und seiner Ehefrau Rose, geb. Goldfarb geboren. Nach der Übersiedlung meiner Eltern nach Berlin im Jahre 1893 besuchte ich von Ostern 1898 bis Ostern 1910 die Gymnasial-Abteilung der Hohenzollern-Schule (Reformgymnasium) zu Schöneberg und wurde 1910 mit dem Zeugnis der Reife entlassen. Von 1910 bis zum Ausbruch des Krieges im August 1914 studierte ich abwechselnd an den Universitäten Berlin und Freiburg i. Br.

Der Ausbruch des Krieges zwang mich zur Unterbrechung meines Studiums. Als Kriegsfreiwilliger trat ich beim 2. Garde-Feldart. Regt. in Potsdam ein und machte nach der Ausbildungszeit zunächst als Feldartillerist, später bei der Flakwaffe den Feldzug an Ost- und Westfront mit, mit Ausnahme der Zeit, die ich im Anschluß an eine im Felde erworbene Erkrankung an Lungenspitzenkatarrh im Lazarett und Garnisondienst verbringen mußte. Nach meiner Entlassung aus dem Militärdienst im November 1918 ließ ich mich erneut an der Universität Berlin immatrikulieren um das unterbrochene Studium zu beenden.

Meine praktische Ausbildung erhielt ich im Wintersemester 1910/11 und Sommersemester 1911 im I. Chemischen Institut der Universität Berlin, von Wintersemester 1914 an im Chemischen Institut der Universität Freiburg, mit Ausnahme des Sommersemesters 1913, in dem ich in Berlin im Wissenschaftlich-Chemischen Institut Berlin N tätig war. Von November 1918 bis Januar 1920 arbeitete ich im Technisch-

Chemischen Institut der Technischen Hochschule Charlottenburg. Im Februar 1913 bestand ich das praktische Chemiker-Verbandsexamen am Institut der Universität Freiburg, im März und Oktober die theoretischen Prüfungen.

Ich besuchte die Vorlesungen und Übungen der Herren Dozenten:

in Berlin:

Branca, Dessoir, Gabriel, E. Fischer, F. Fischer, Koppel, Kretschmar, Liebermann, Marcuse, Münsterberg, F. Oppenheimer, A. Rosenheim und R. I. Meyer, Reisenegger, Riehl, Rubens, Stumpf, Van t'Hoff, Weigert, Wichelhaus, Willamowitz-Moellendorff, Wölfflin.

in Freiburg:

Deecke, Gattermann, Himstedt, Meigen, Osan, Rickert, Riesenfelt, Thiersch, Willgerodt.